

1969

THESIS

NOTIZ

DIE WIRKUNG DER NICHT-OPERATIVEN KATARAKT-THERAPIE
MIT CATALIN (1-HYDROXY-PYRIDO (3,2- α)-5 - PHENOXAZON-
3-CARBOXYLSÄURE) AUF EXPERIMENTELL ERZEUGTE
LINSENTRÜBUNG BEIM KANINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Axel Korthaus
aus Lüdenscheid

Bonn 1969

DIE WIRKUNG DER NICHT-OPERATIVEN KATARAKT-THERAPIE
MIT CATALIN (1-HYDROXY-PYRIDO (3,2-a)-5-PHENOXAZON-
3-CARBOXYLSÄURE) AUF EXPERIMENTELL ERZEUGTE
LINSENTRÜBUNG BEIM KANINCHEN

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Axel Korthaus
aus Lüdenscheid

Bonn 1969

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

Referent: Professor Dr. rer. nat. Otto Hockwin
Korreferent: Professor Dr. med. Erich Weigelin

Tag der mündlichen Prüfung: 27.6.1969

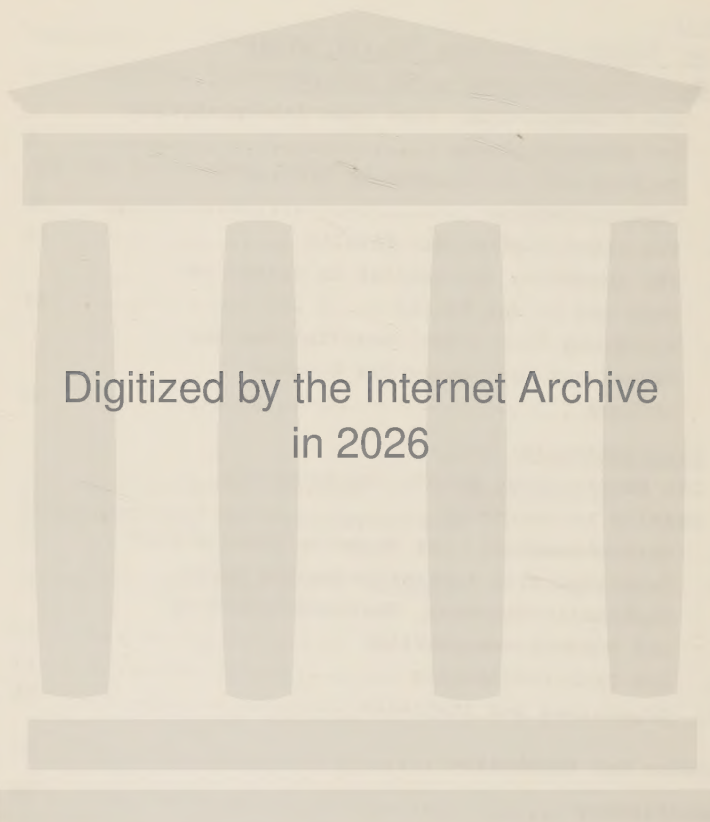
Aus dem Klinischen Institut für experimentelle
Ophthalmologie der Universität Bonn

Direktor: Professor Dr. E. Weigelin

Herstellung: R. Schwarzbald, 5301 Witterschlick b. Bonn

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. <u>Einleitung:</u>	
Kurzer geschichtlicher Rückblick über medikamentöse Therapieversuche der Katarakt	5
2. <u>Hauptteil:</u>	
2.1. <u>Der bisherige Weg des Catalin, eines Chemotherapeutikums gegen Katarakt</u>	6
2.1.1. Die Chinontheorie, eine neue Interpretation der Kataraktgenese	6
2.1.2. Verlauf der Untersuchungen bis zur Catalinsynthese	12
2.1.3. Die Eigenschaften des Catalin	15
2.1.4. Die Anwendung von Catalin in vitro, am Tier und in der Klinik	16
2.1.5. Forderung nach einer quantitativen und objektiven Bestimmung der Linsen- trübung	21
2.2. <u>Experimenteller Teil:</u>	
Die Beschreibung eigener Versuche mit Catalin am Kaninchen	22
2.2.1. Versuchsmethode: Der doppelte Blindversuch ..	22
2.2.2. Experimentelle Katarakterzeugung durch Naphthalinfütterung, Röntgenbestrahlung und Vorderkammerpunktion	23
2.2.3. Die Catalin-Therapie	34
2.2.4. Ergebnisse und Statistik	35
3. Diskussion der Ergebnisse	76
4. Zusammenfassung	78
5. Literaturverzeichnis	80



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153520_0048

1. Einleitung

Kurzer geschichtlicher Rückblick über medikamentöse Therapieversuche der Katarakt.

Die Katarakt ist eine Augenkrankheit, von der die normalerweise kristallklare Linse betroffen wird. Sie führt durch die Ausbildung von Trübungen zu einer Abnahme der Sehrkraft, mit fortschreitender Dauer der Erkrankung kommt es fast immer zur Erblindung.

Als klassische Therapie dieses gar nicht seltenen, schweren Augenleidens gilt bis heute die operative Entfernung der getrübten Linse. Der Patient wird durch diesen chirurgischen Eingriff zwar von seinen - oft schon jahrelang bestehenden - Sehstörungen befreit, muß als "Ersatz" dann aber starke Brillengläser tragen.

Um diesen Nachteil und überhaupt den Verlust der Linse zu vermeiden, hatte man sich schon früh Gedanken hinsichtlich einer medikamentösen Kataraktbehandlung gemacht. Leider muß man heute rückblickend sagen, daß die meisten dieser Therapieversuche ohne befriedigenden Erfolg blieben. Insbesondere deswegen wurde keine adäquate medikamentöse Form der Behandlung gefunden, weil Ätiologie und Pathogenese der Linsentrübung noch nicht geklärt waren.

Diese Feststellung gilt in besonderem Maße für die Kataraktform, welcher wir am häufigsten begegnen, nämlich für den Altersstar.

Zahlenmäßig weniger ins Gewicht fallen dagegen einige symptomatische Linsentrübungen, welche auf bekannten Stoffwechselstörungen beruhen. Wir kennen z.B. die Galaktosekatarakt des Neugeborenen, ferner die Tetaniekatarakt bei Störungen im Calciumstoffwechsel oder den sogenannten Zuckerstar beim kindlichen Diabetes mellitus. Bei rechtzeitiger kausaler Therapie des Allgemeinleidens besteht für diese Formen der Linsentrübung im allgemeinen eine günstige Prognose.

Unabhängig davon blieb das Problem der konservativen Behandlung des Altersstars trotz mannigfacher Therapieversuche ungelöst. Von rein historischer Bedeutung sind z. B. die sogenannte Organtherapie mit

"Lentocalin" nach RÖMER oder die Therapie mit dem Hormonpräparat "Euphakin" nach SIGRIST. - Heute noch angewandte Mittel sind vitaminreiche Präparate und ferner Jodkali als Augentropfen. Aber auch hier ist der Wirkungsgrad sehr zweifelhaft.

Es bleibt also zu wünschen, daß zunächst einmal die Ätiologie der Katarakt erhellet wird, um auf der Basis dieser Erkenntnis eine gezielte adäquate Behandlung durchführen zu können.

2. Hauptteil

2.1. Der bisherige Weg des Catalin, eines Chemotherapeutikums gegen Katarakt.

Catalin wurde synthetisiert aufgrund eingehender Studien über die Entstehung der Linsentrübung durch OGINO und Mitarbeiter an der Universität Osaka, Japan.

2.1.1. Die "Chinon-Theorie" der Kataraktentstehung.

Die Ergebnisse biochemischer Untersuchungen des Eiweißstoffwechsels von Linsen führten zur sogenannten "Chinon-Theorie", die für die Pathogenese der Katarakt von Bedeutung sein dürfte.

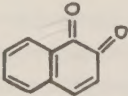
Die erste Mitteilung über Catalin und dessen klinische Verwendung findet sich 1956 in der japanischen Zeitschrift für Augenheilkunde. OGINO berichtet darin, daß es durch die Verabfolgung von Catalin gelungen sei, das Fortschreiten der Linsentrübungen bei der Cataracta senilis mit gutem Erfolg aufzuhalten. Seine damalige Publikation erregte in Fachkreisen erhebliches Aufsehen, den Befunden stand man aber im allgemeinen sehr skeptisch gegenüber.

Wie bereits erwähnt, wurde die von OGINO und Mitarbeitern entwickelte "Chinon-Theorie der Kataraktentstehung" zum Ausgangspunkt der Entwicklung des Präparates "Catalin".

Es sei vorausgeschickt, daß wir beim Tier eine der menschlichen senilen Katarakt ganz und gar entsprechende Starform fast kaum beobachten können. Bei der Erforschung der mit Linsentrübungen einhergehenden Erscheinungen sind wir also darauf angewiesen, durch verschiedene katarakterzeugende Noxen experimentell eine Linsentrübung hervorzurufen.

OGINO experimentierte mit Kaninchen, Ratten und Meerschweinchen, bei denen er mit Hilfe folgender Agentien eine Katarakt hervorrief: mit Naphthalin, mit Tyrosin, mit Galaktose, mit Dinitrophenol und mit Alloxan. Bei der Urinuntersuchung dieser Versuchstiere wurden bemerkenswerterweise stets Chinonkörper in kristalliner Form isoliert, die normalerweise nicht nachzuweisen sind. Auch beim Menschen mit einem Altersstar konnten chinoide Stoffe im Harn isoliert werden.

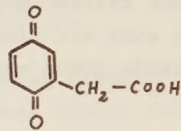
Im einzelnen gelang bei den verschiedenen Kataraktformen die Identifizierung folgender Chinone: (1.)

Kataraktform	Chinon mit chem. Formel
Naphthalin-katarakt	 β - Naphthochinon (bestätigt von A. PIRIE und R. van HEYNINGEN: Symposium Biochemistry of the Eye, Tutzing Castle, 1966)

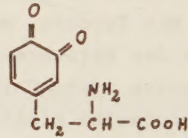
Kataraktform

Chinon mit chem. Formel

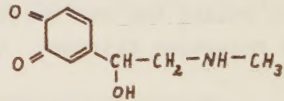
Tyrosin-
katarakt



Benzchinon-Essigsäure

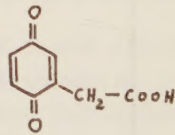


Dopa - Chinon



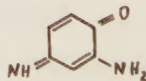
Adrenalin-Chinon

Galaktose-
katarakt

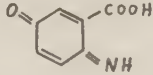
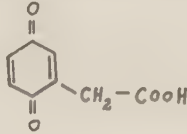


Benzchinon-Essigsäure

Dinitrophenol-
katarakt



2-amino-p-chinon-imin

Kataraktform	Chinon mit chem. Formel
Altersstar = senile Katarakt	 Benzchinon-imin-carboxylsäure
Katarakt bei Alloxan-Diabetes	 Benzchinon - Essigsäure

Eine wesentliche Rolle scheint Benzchinon-Essigsäure zu spielen, da es sowohl bei der Tyrosin- wie bei der Galaktose- und der diabetischen Katarakt nachweisbar ist.

Zum biologischen Beweis der kataraktogenen Wirkung wurden diese chinoiden Stoffe skorbutischen Meerschweinchen parenteral appliziert. Dabei traten deutliche Linsentrübungen auf. (2.)

In diesem Zusammenhang sei auf die Bedeutung der Ascorbinsäure zur Verhütung der Katarakt hingewiesen. Dieses Vitamin ist in der Lage, von der reduzierten Form in die oxydierte übergehen zu können und dadurch Wasserstoffatome freizumachen. Die H-Atome reduzieren die Chinone und machen sie gleichzeitig unschädlich.

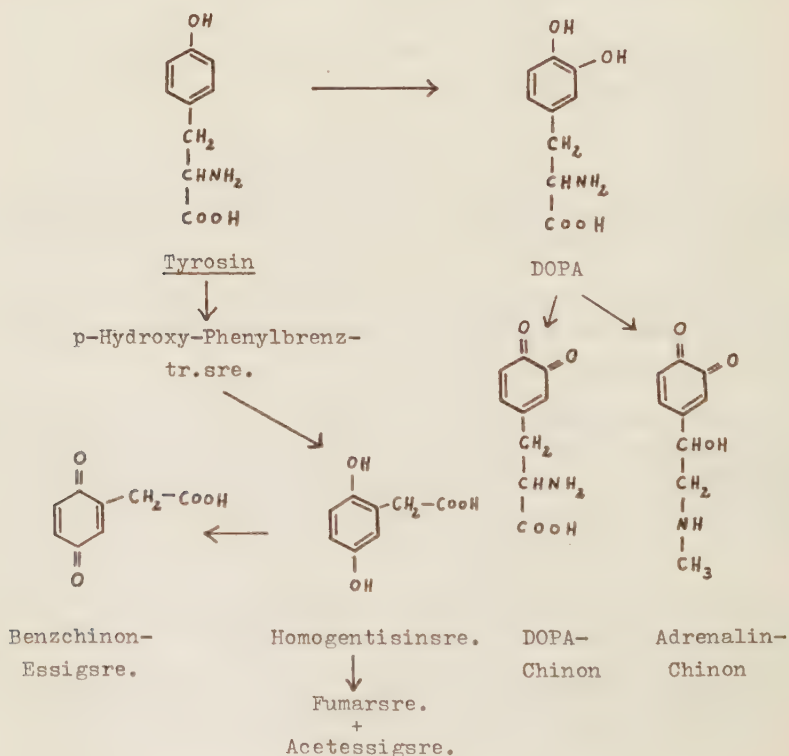
Eine ähnliche Schutzfunktion für die Linse scheint Glutathion zu haben, ebenfalls ein sogenanntes biologisches "Redox"-System.

Nachdem also in auffallender Übereinstimmung sowohl beim Tierversuch als auch beim Katarakt-Patienten Chinonkörper nachgewiesen

worden waren, stellte man sich die Frage der Herkunft dieser Stoffe. Sie wurde dahingehend beantwortet, daß man an eine primäre Stoffwechselstörung der cyklischen Aminosäuren in der Leber dachte. Besonders eine Entgleisung im Abbau der Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan führt zur Bildung von Chinon-Derivaten.

Der intermediäre Stoffwechsel von Tyrosin ist im folgenden Schema dargestellt. An drei Stellen besteht die Möglichkeit der abnormen Chinon-Bildung: Benzochinon-Essigsäure, DOPA-Chinon und Adrenalin-Chinon. (3.)

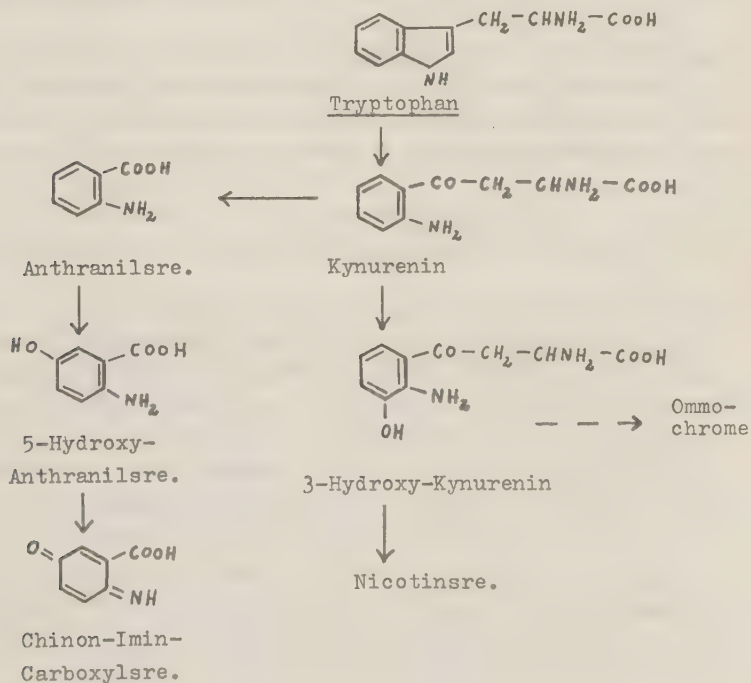
Tyrosin-Stoffwechsel und Chinonkörper-Bildung



Beim Abbau von Tyrosin, einer cyklischen Aminosäure, entstehen also unter krankhaften Bedingungen Chinone, die sich als kataraktogen erwiesen haben. Ein solches pathologisches Stoffwechselgeschehen tritt z.B. bei Vitamin-C-Mangel auf. Dann wird nämlich die Oxydation der p-Hydroxyphenyl-Brenztraubensäure zu Homogentisinsäure blockiert, da dieser Schritt an die Anwesenheit von Ascorbinsäure gebunden ist. - Der Tyrosin-Stoffwechsel würde dann den Weg über DOPA nehmen und eventuell zur Chinon-Bildung führen.

Die Beziehung zwischen dem Tryptophan-Stoffwechsel und der Entstehung von kataraktogenen Chinonen sieht folgendermaßen aus: (4.)

Tryptophan-Stoffwechsel und Chinonkörper-Bildung



Untermuert wird diese Vorstellung des pathologischen Tryptophan-Abbaus durch Urinuntersuchungen von Patienten mit Cataracta senilis. Sowohl Anthranil-Säure, 5-Hydroxy-Anthranilsäure als auch Chinon-imin-carboxylsäure konnten im Patientenharn nachgewiesen werden; es handelt sich dabei also um Stoffe, welche normalerweise nicht gebildet oder ausgeschieden werden. - Die kataraktogene Wirksamkeit der gefundenen Chinone wird am Meerschweinchen mit Vitamin-C-Mangel bewiesen, welche nach Injektion eine Linsentrübung entwickeln.

Nachdem die bisher geschilderten Experimente Hinweise auf die Entstehung der Chinonkörper erbringen konnten, stellte man sich als nächstes die Frage: Welche Rolle spielen diese Stoffe bei der Trübung des Linsenproteins?

Zur Lösung dieses Problems konnten OGINO und seine Mitarbeiter durch einen glücklichen Zufall die folgende Hypothese aufstellen.

Der Tierversuch hatte ergeben, daß sich die Linse durch sehr niedrige Konzentrationen von para-Chinon zu trüben beginnt. Dieser Effekt konnte auch im Reagenzglas nachvollzogen werden. Dabei wurde das wasserlösliche Eiweiß in unlösliches überführt, welches ausfiel und zur Trübung Anlaß gab. (5.)

2.1.2. Verlauf der Untersuchungen bis zur Catalinsynthese

Nähere Einzelheiten fand man nach Trennung des Linseneiweiß in α -Kristallin und β -Kristallin. Es stellte sich nämlich heraus, daß nur α -Kristallin, eine der wasserlöslichen Proteinfractionen, durch Chinone fällbar ist. - Allerdings blieb manchmal beim Reagenzglasversuch die Wirkung der Chinone aus. OGINO hatte zunächst keine Erklärung für diese Tatsache, bis er merkte, daß vom vorherigen Versuch noch kleine Mengen Benzoesäurequecksilberchlorid im Reagenzglas übriggeblieben waren. Dieser Stoff verbindet sich aber besonders gern mit SH-Gruppen. OGINO folgerte, daß Benzoesäurequecksilberchlorid eine Verbindung mit den SH-Radikalen des α -Kristallin eingeht, somit als kompetitiver Antagonist den Rezeptor blockiert und eine Koppelung der Chinone an die SH-Gruppen verhindert. Im Sinne

der pharmakologischen Rezeptortheorie besitzt Benzoessäurequecksilberchlorid als kompetitiver Antagonist zwar eine hohe Affinität zum Rezeptor, zeigt aber keine Wirksamkeit. Das Linseneiweiß wird also nicht verändert, die Linse bleibt klar und durchsichtig.

An dieser Stelle sei schon einmal erwähnt, daß das unten noch zu besprechende Catalin eine ganz ähnliche Wirkung auf das Linseneiweiß wie Benzoessäurequecksilberchlorid besitzt.

Auf die Tatsache, daß nämlich die Kataraktbildung mit Verminderung der freien SH-Gruppen in der Linse einhergeht, haben schon früher Autoren wie JESS und GOLDSCHMIDT hingewiesen, ohne allerdings eine Erklärung für ihre Beobachtung zu haben. In neuerer Zeit stellten z.B. auch PIRIE und van HEYNINGEN bei der Röntgenkatarakt eine Abnahme des SH-Gruppen-haltigen Glutathion bereits vor Auftreten von Linsentrübungen fest. (6.)

Im Sinne der Chinon-Theorie wären diese Ergebnisse so zu deuten, daß zunächst durch ein Überangebot von Chinonkörpern an die Linse die Schutzfaktoren Vitamin C und Glutathion erschöpft werden. Die Chinone können dann nicht mehr reduziert werden und es findet ungehinderte Koppelung an die freien SH-Gruppen der wasserlöslichen Linsenproteine statt. Die Folge ist eine Eiweißausfällung und damit die Katarakt.

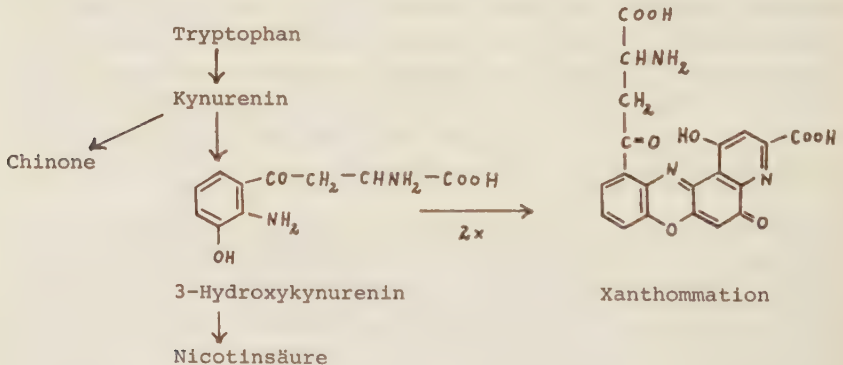
Benzoessäurequecksilberchlorid hatte also bei in vitro-Versuchen die bemerkenswerte Eigenschaft, die Proteindegeneration und damit die Linsentrübung zu verhindern. Das Mittel scheiterte aber am Tierversuch, weil es eine Entzündung am Auge hervorrief. - Weitere Versuche mit Vitamin C und mit Cystein wurden unternommen. Beide Stoffe erwiesen sich jedoch als wirkungslos. (In der neueren japanischen Literatur tauchen jedoch wieder beide Substanzen als "wirksame" Präparate der nicht-operativen Katarakttherapie auf.)

Zu dieser Zeit ergeben sich Hinweise, daß Dicumarol, ein Mittel gegen Blutgerinnung, recht gut zur Katarakttherapie geeignet ist. Der Nachteil dieses Stoffes, nämlich seine ungeeignete Löslichkeit und seine lokale Reizwirkung, konnte von OGINO durch die Synthetisierung

von Tetracumarol ausgeschaltet werden. Es handelt sich bei dem Syntheseprodukt um eine Verbindung zweier Cumarinkerne.

Nur in einem Punkt entsprach dieses Mittel noch nicht der Vorstellung seiner Hersteller. OGINO stellte die Forderung, daß die chemische Struktur des gesuchten Therapeutikums möglichst der eines physiologisch auftretenden Stoffes angenähert sein müsse. In diesem Sinne ist Tetracumarol noch unzureichend, während Catalin dem Ideal näher steht.

Die Struktur des Catalin hat Ähnlichkeit mit der des Xanthommatin. Dieser Stoff gehört zu den Ommochrom-Pigmenten, welche BUTENANDT im Jahre 1954 zum erstenmal erwähnt. Er fand jene Pigmente in Augen und Hautflügeln von bestimmten Insekten. BUTENANDT konnte auch nachweisen, daß Xanthommatin durch Oxydation zweier Moleküle 3-Hydroxykynurenin entsteht. Wie oben schon gezeigt wurde, ist dies ein Stoffwechselprodukt des Tryptophan. (7.)

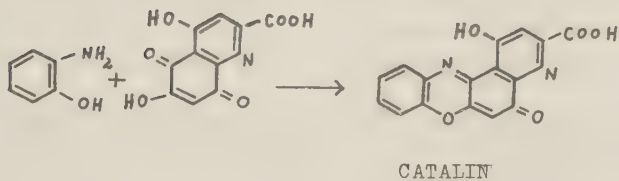
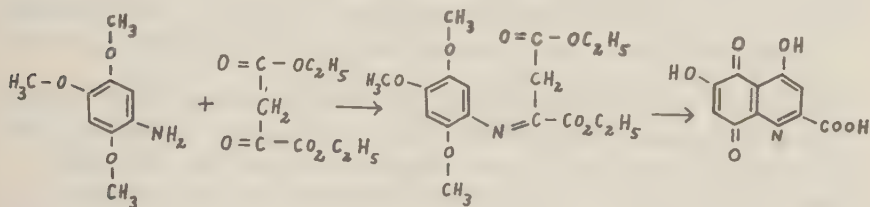


Tryptophan ist also einmal Ausgangssubstanz für die Entstehung von Chinonkörpern, welche für die Linsentrübung verantwortlich gemacht werden, und zum anderen für Xanthommatin, das entscheidend zur Catalinsynthese beitrug.

OGINO selbst drückte diese interessante Beobachtung einmal folgendermaßen aus: "Eines der beiden Kinder einer Mutter kann rebellisch

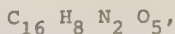
sein, das andere aber nützlich."

Das folgende Schema zeigt einige Schritte der Catalinsynthese, soweit diese veröffentlicht werden dürfen. (5.)



2.1.3. Die Eigenschaften des Catalin.

Catalin hat demnach in seiner chemischen Struktur weitgehende Ähnlichkeit mit Xanthommatin. Lediglich die Seitenkette an C₁₁ fehlt dem Catalin. - Sein chemischer Name lautet: 1-Hydroxy-pyrido(3,2 - α)-5-phenoxazon-3-Carboxylsäure. Die Summenformel sieht daher folgendermaßen aus:



dies entspricht einem Molekulargewicht von 308,24.

Der Name Catalin ist die Abkürzung von Cataractlysin, also Kataraktauflösungsmittel. Der Hersteller, OGINO, schränkt jedoch ein, daß der Name Catalin nur insofern Berechtigung hat, als es den Ansatz für die Verwirklichung dieses Zieles darstellt.

Nachdem die Entwicklung des Catalin geschildert wurde, seien einige der wichtigsten chemischen und physikalischen Eigenschaften erwähnt.

Catalin ist ein gelbbraunes kristallines Pulver, welches geruchlos ist und ein wenig bitter schmeckt. Es enthält nicht weniger als 98 % $C_{16} H_8 N_2 O_5$ nach dreistündiger Trocknung bei $105^{\circ} C$. In Benzin, Äther und Chloroform ist dieses Medikament nahezu unlöslich; in Wasser, Alkohol und Aceton schwer löslich; dagegen ist Catalin löslich in Ammoniakwasser und in Natriumcarbonatlösung. Die wässrige Lösung hat gelbes bis orangefarbiges Aussehen und schmeckt säuerlich. Catalin schmilzt bei $242^{\circ} C$ unter Schaumbildung. Als ein Nachweisverfahren sei die Bestimmung der maximalen Ultraviolettabsorption genannt, welche für Catalin bei 450 nm liegt.

Catalin kann seine Eigenschaften leicht verändern. Besonders durch Licht wird seine Haltbarkeit herabgesetzt, wahrscheinlich durch Zerstörung des Phenoxazonkerns. Daher wird empfohlen, Catalin möglichst kühl und in der Dunkelheit aufzubewahren.

2.1.4. Die Anwendung von Catalin in vitro, am Tier und in der Klinik.

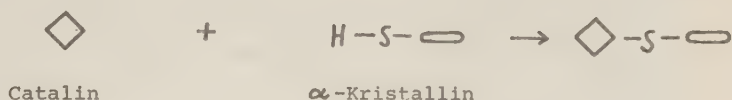
Zur Prüfung der pharmakologischen Wirksamkeit des neuen Chemotherapeutikums führten OGINO und seine Mitarbeiter in Japan Experimente in vitro und auch am Tier durch. Zugleich wurde das Mittel auf eventuelle Toxizität untersucht.

Versuch Nr. 1:

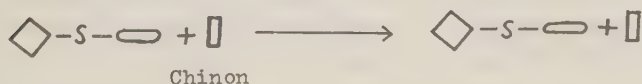
Eine 0.1%ige wässrige Lösung von α -Kristallin wurde hergestellt. Das Protein hatte man zuvor aus dem Linsencortex von Rindern isoliert. Die Lösung wurde dann gleichmäßig auf zwei Reagenzgläser verteilt, wobei ein Versuchsansatz zum Vergleich dienen sollte. - Nun

wurde in das Hauptversuchsglas eine verdünnte Lösung Catalin hinzugegeben, während im Vergleichs-Reagenzglas kein Catalin zur Reaktion kam. Schließlich wurde in beide Röhrchen Benzchinon-Essigsäure hinzugefügt und die Lösungen eine Stunde bei Zimmertemperatur stehen gelassen. - Nach dieser Zeit konnte im Vergleichsröhrchen ein gelbbrauner Eiweißniederschlag beobachtet werden, während das Reagenzglas mit Catalin klar und ohne Niederschlag blieb.

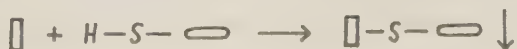
Die pharmakologische Deutung des Versuches gelingt mit Hilfe der Chinontheorie. Catalin verbindet sich mit den SH-Gruppen des α -Kristallin, wenn es zuerst gegeben wird. Damit ist diese wichtige reaktive Gruppe des Linsenproteins für die kataraktogen wirkenden Chinone blockiert.



Das wasserlösliche α -Kristallin bleibt auch nach der Verbindung mit Catalin in Lösung, ist dann aber gegen eine Bindung mit Chinonkörpern geschützt.



Wenn aber Catalin nicht zugegen ist, führt die Reaktion zwischen α -Kristallin und Chinon zur Eiweißdegeneration und zum Niederschlag.



Dieser Versuch zeigt also die Möglichkeit, bei frühzeitiger Catalinapplikation die Linse vor einer Trübung zu schützen bzw. die Progression einer schon eingetretenen Katarakt aufzuhalten. Wir können also eine günstige prophylaktische Wirkung von diesem Medikament erwarten.

Dagegen läßt das Experiment die Frage offen, ob Catalin eine schon manifeste Trübung zur Rückbildung bringen kann.

Versuch Nr. 2:

Im Prinzip spielt sich bei diesem Versuch der gleiche Effekt ab wie bei Experiment Nr. 1, nur wird in diesem Fall eine ganze Linse untersucht und kein Extrakt.

Eine exstirpierte Rinderlinse wird in ein großes Reagenzglas mit Tyrode-Lösung gebracht und 30 Minuten lang bei 37° C inkubiert. Die Linse trübt sich, wenn Benzchinon-Essigsäure in einer Konzentration von 10^{-4} Mol hinzugefügt wurde und sie für eine weitere Stunde im Brutschrank gehalten wurde. Wenn aber die Linse mit Catalin vorbehandelt war, trat keine Trübung auf.

Catalin stellt auch hier seine vorbeugende Wirkung unter Beweis.

Versuch Nr. 3:

Schließlich wird Catalin der Prüfung im Tierversuch unterzogen. Männliche Meerschweinchen werden während eines dreiwöchigen Versuchs mit Vitamin-C-armem Futter ernährt. Die Tiere werden in eine Hauptversuchs- und in eine Kontrollgruppe eingeteilt. Den Hauptversuchstieren wird vom ersten Tag an täglich je 0,1 ml Catalin-Lösung subkonjunktival injiziert. Die Kontrolltiere erhalten kein Catalin. Ab dem 5. Tag der Vitamin-C-Mangeldiät bekommen alle Tiere täglich die Injektion von je 5 mg Benzchinon-Essigsäure intraperitoneal.

In der Vergleichsgruppe entstehen Katarakte innerhalb einiger Tage nach Beginn der Injektionen mit Chinonkörpern. Bei der Catalingruppe treten entweder überhaupt keine Trübungen auf oder nur sehr verspätet.

Zusammenfassend dürfen alle 3 beschriebenen Versuche dahingehend beurteilt werden, daß Catalin, wenn es früh genug gegeben wird, eine Linsentrübung zu verhindern vermag oder die Latenzzeit bis zum Auftreten von Trübungen erheblich vergrößert.

Bevor das neue Chemotherapeutikum am Menschen selbst zur Anwendung kam, mußte Catalin noch auf eventuelle Nebenwirkungen und Toxizität geprüft werden. Tierversuche ergaben folgende Resultate: (8.)

1. Es bestand keine Störung der Mitochondrien-Tätigkeit in den Leberzellen von Meerschweinchen, denen täglich jeweils 5 mg, 10 mg und 20 mg Catalin für 21 Tage injiziert wurde.
2. Die Injektion von 0,1 ml Catalin-KCl-Lösung subkonjunktival bei Meerschweinchen führte zu keiner Störung im Stoffwechsel der Cornea, der Iris oder der Bindehaut.
3. Catalin wurde Ratten, die etwa 50 g wogen, subkutan täglich injiziert in Dosen von 1, 2, 4, 8, 16 und 32 mg. Es bestand kein Einfluß auf das Wachstum. Eine Zunahme von Aceton oder Citrat im Harn war nicht festzustellen. Bei einer täglichen Dosis von 64 mg beginnt ein Gewichtsabfall, bei 80 mg verringert sich das Körpergewicht sehr rasch und bei 128 mg sterben die Tiere innerhalb von 24 Stunden.

Die letale Dosis von Catalin bei der Ratte ist $LD = 3g/kg$, die Intoxikationsdosis = $ID = 1.0-1.3 g/kg$.

Da beim Menschen lediglich 2 bis 5 mg angewendet werden, droht keine Gefahr.

Somit bestanden, nachdem die Laborversuche recht erfolgreich gewesen waren und keine Nebenwirkungen zu erwarten waren, nun keine Bedenken mehr, die klinische Erprobung des Catalin durchzuführen.

OGINO behandelte 72 Fälle mit Altersstar über einen Zeitraum von 8 Monaten bis zu 2 Jahren. (5.)

Die Augentropfen bzw. die Injektionen hatten folgende Zusammensetzung:

Augentropfen:	destilliertes Wasser	100 ml
	Catalin	5 mg
	KCl	3 g

Injektion: Catalin 2 mg
 Maleinsäure 1 mg

Die Augentropfen werden in der Regel 5 mal am Tag gegeben, die Injektion, je 2 ml subkutan, erfolgt jeden zweiten Tag.

Vor der Behandlungszeit wurde die absolute Sehschärfe bestimmt und dann jeweils im Abstand von 3 Monaten.

Die Zusammenfassung aller 72 Fälle zeigt die folgende Tabelle.

Behandlungsdauer	Zahl der Fälle	Zahl der Augen	Sehkraft		
			verbessert	keine Veränderung	verschlechtert
2 Jahre	31	62	15	40	7
15 Monate	29	58	21	34	3
8 Monate	12	24	5	16	3
Summe	72	144	41	90	13

OGINO erzielte also folgendes Ergebnis: Von 144 behandelten Kataraktaugen zeigten 41 eine Besserung der Sehkraft, 90 Augen behielten konstante Sehkraft und nur bei 13 Augen verschlechterte sich die Sehkraft unter der Therapie. Die entsprechenden Prozentwerte wären:

$$144 = 100 \quad \%$$

$$41 \quad 28,4\%$$

$$90 \quad 62,5\%$$

$$13 \quad 9,1\%$$

Bei dieser klinischen Prüfung konnte demnach in der überwiegenden Zahl der Fälle (91%) das Fortschreiten der Sehstörungen aufgehalten werden. 28,4% der behandelten Augen wiesen sogar eine Verbesserung der Sehkraft auf, nur in 9,1% der Fälle verschlechterte sich der Zustand.

2.1.5. Forderung nach einer quantitativen und objektiven
Bestimmung der Linsentrübung.

Catalin wurde daraufhin an verschiedenen japanischen Universitätskliniken zur Katarakttherapie angewandt. Im allgemeinen erhielt man die gleichen Ergebnisse, wie sie OGINO veröffentlicht hatte. Diese ersten klinischen Erprobungen des Catalin durch mehrere japanische Augenkliniken fanden um das Jahr 1960 statt. Aus dieser Zeit stammen auch die Worte von Professor ASAYAMA von der Universität Kyoto, der Catalin wie folgt beurteilt: "Ein Stillstand oder eine Verlangsamung des Fortschreitens der Linsentrübung kann vom Wirkungsmechanismus des Catalin erwartet werden. Es sind aber weitere Untersuchungen notwendig, ob die Absorption bereits bestehender Trübungen der Linse möglich ist oder nicht." (8.) - Subjektive Besserung oder keine Veränderung der Sehschärfe wurde von vielen Patienten berichtet. Jedoch war bei den meisten Untersuchungen im wesentlichen die Sehschärfe das Kriterium; und wie man weiß, kann diese schon normalerweise beim Kataraktauge schwanken. Auch ein gewisser Übungsfaktor kann die Sehschärfe bei gleichem Linsenbefund als gebessert erscheinen lassen. Schließlich spielt noch die psychologische Beeinflussung der Patienten durch den Arzt bzw. das Medikament eine Rolle.

Diese Forderung nach notwendiger quantitativer und objektiver Bestimmung der Linsentrübung bringen auch andere Autoren zum Ausdruck, welche Catalin klinisch erprobt haben.

2.2. Experimenteller Teil:

Die Beschreibung eigener Versuche mit Catalin am Kaninchen.

2.2.1. Versuchsmethode: Der doppelte Blindversuch.

Um in hohem Maße der Forderung nach objektiver Beurteilung der Linsentrübung Genüge leisten zu können, führten wir die Versuche unter den Bedingungen des sogenannten doppelten Blindversuches durch. Dies ist eine Methode, die sich bei der klinischen Arzneimittelprüfung besonders bewährt hat. Hierbei wird nicht nur der Patient - wie etwa beim einfachen Blindversuch - in Unkenntnis über das zu prüfende Medikament gelassen, sondern darüberhinaus auch der untersuchende Arzt. - Wenn nämlich ein Mittel, z.B. gegen Hypertonie, erprobt werden soll, so schreibt GOLD, daß das Ablesen des Blutdruckwertes davon abhängt, was der Versuchsleiter über das applizierte Agens denkt. (9.) CLAUSER meint zu diesem Phänomen: "Die Suggestion ist ein zwischenmenschlicher Vorgang, der auch den prüfenden Arzt mit seinem therapeutischen Enthusiasmus mit einbezieht." (10.)

In unserem Falle wurde ein solches psychologisches Moment dadurch ausgeschlossen, daß wir zunächst die Tiere mit einer Katarakt aufteilten in eine Hauptversuchsgruppe, welche eine Behandlung mit Catalin erfuhr, und in eine Kontrollgruppe ohne Therapie. Die laufende Linsenuntersuchung nahm dann ein Ophthalmologe vor, der jeweils lediglich über die Tiernummer vom Protokollführer unterrichtet wurde. Der Prüfer erfuhr aber nicht, welcher Gruppe die Kaninchen angehörten. - Somit war er in der Lage, ganz unvoreingenommen und objektiv die augenblicklichen Linsenbefunde zeichnerisch festzuhalten.

Als Untersuchungsmethode wurde die direkte Linsenbetrachtung mittels Spaltlampe gewählt. Sie stellt sicherlich einen großen Fortschritt gegenüber der recht unzuverlässigen und subjektiv beeinflussbaren Sehschärfenbestimmung am Kataraktauge dar.

Im Verlauf der Versuchsreihe wurde die photographische Dokumenta-

tion von Linsenbefunden erheblich erweitert. Die besten Darstellungen wurden durch Spaltlampenphotographie unter Verwendung von Kodak-Highspeed-Ektachrome-Film erhalten. Die farbigen Diapositive werden durch einen Profilprojektor vergrößert und können dann planimetrisch ausgewertet werden, wobei die ungetrübt erscheinende Linsenfläche in Prozenten der Gesamtfläche ausgedrückt werden kann. Mit gutem Erfolg kann auch eine Funduskamera verwendet werden.

Die im folgenden beschriebenen Tierexperimente wurden in der Zeit zwischen März und Dezember 1967 durchgeführt.

Versuchsobjekte waren zunächst etwa fünf Monate alte Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht zwischen 1,500 und 2,200g. Später wurden noch einige ältere und damit widerstandsfähigere Tiere in den Versuch aufgenommen. Als Nahrung stand den Kaninchen Grünfutter, Brot und Rüben zur Verfügung.

2.2.2. Experimentelle Katarakterzeugung durch Naphthalinfütterung, Röntgenbestrahlung und Vorderkammerpunktion.

Es galt zunächst, durch enterale Naphthalinapplikation mittels Magensonde eine Linsentrübung hervorzurufen. "Die Naphthalinkatarakt ist eine der wichtigsten experimentellen Katarakte, weil sie unter den vielen experimentell zu erzeugenden Linsentrübungen einer subkapsulären senilen Katarakt des Menschen ähnlich ist", schrieb COOPER bereits im Jahre 1922. (11.) - Die Ähnlichkeit mit dem menschlichen Altersstar veranlaßte uns, diese katarakterzeugende Substanz bei Kaninchen zu verwenden.

Auch OGINO hatte die Naphthalinkatarakt ganz besonders studiert und Naphthochinon für die Entstehung einer Linsentrübung verantwortlich gemacht, wie eingangs schon im Zusammenhang mit der Chinon-Theorie berichtet wurde. Das Auftreten von 1, 2, - β -Naphthodichinon bei der Naphthalinkatarakt bestätigten inzwischen PIRIE und van HEYNINGEN. Es entsteht durch die Oxydation von Naphthalin mittels einer spezifischen Oxydase. Bei Ratten wurde bisher keine Katarakt nach Naphthalinapplikation beobachtet, die spezifische Oxydase ließ sich

in Rattenlinsen nicht nachweisen.

Den Tieren wurde viermal jeweils im Abstand von zwei Tagen eine Naphthalin-Dosis von 1 g/kg Körpergewicht verabfolgt. Und zwar applizierten wir eine 10%ige Naphthalin-Suspension mit Hilfe von Paraffinöl über eine Magensonde. - Nun sei allerdings vorausgeschickt, daß es uns stets nur etwa zur Hälfte der Fälle gelang, durch Naphthalin eine Linsentrübung auszulösen. Die übrigen Tiere ließen trotz Verabreichung hoher Dosen keine Reaktion an der Linse erkennen. - KOLINSKI hatte schon im Jahre 1889 auf diese verschiedene Disposition der Kaninchen gegenüber Naphthalin hingewiesen. (12.)

Leider zeigten viele der Tiere mit einer beginnenden Katarakt gleichzeitig deutliche Affektionen des Magen-Darmtraktes mit Abmagerung als Folge. Eine Therapie zu beginnen erschien nicht ratsam, und tatsächlich verloren wir nach einigen Wochen viele der jungen Tiere mit Katarakt unter den Zeichen starker Diarrhoen.

So bedauerlich die recht hohe Zahl von Tierverlusten war, hatten wir dennoch in der Zeit bis zum Verenden Gelegenheit, den Verlauf einer unbehandelten Naphthalin-Katarakt zu studieren. Diese Befunde gaben uns eine Vergleichsmöglichkeit zu den später behandelten Linsentrübungen.

Die normale Ausbildung und Fortentwicklung der Naphthalin-Katarakt sei an fünf Tieren demonstriert. Es wurde in der Zeit vom 14. bis zum 23.3.1967 je viermal die Dosis 1 g/kg KG gegeben. Am 22.3. zeigten alle Tiere eine leichte Trübung, die sich in den folgenden Wochen in typischer Weise entwickelte. Zunächst entstanden zarte Speichen sowohl unter der vorderen als auch unter der hinteren Kapsel.

Zeichnerisch wurden diese Befunde mit Hilfe schematischer Projektionen der Linse festgehalten. Die linke kreisrunde Projektion zeigt die Trübung des vorderen Linsenanteils, rechts die des hinteren. In der Mitte ist die bikonvexe seitliche Ansicht der Linse dargestellt, welche die Lokalisation der Trübung besonders verdeutlicht.

Nach der Speichenbildung traten meist kleine Bläschen oder Vakuolen auf, beginnend an der Basis der Speichen, das heißt am Linsenäquator. War die Katarakt nun über das Speichenstadium fortgeschritten, so breitete sie sich von der Peripherie gegen das Zentrum der Linse aus. Eine spontane Rückbildung der Trübung in diesem Stadium konnte dann bei keinem Tier mehr beobachtet werden.

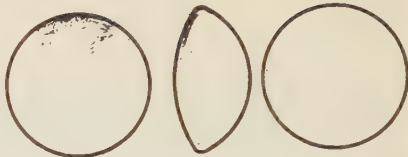
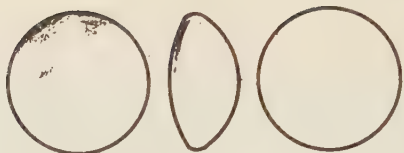
Diese Feststellung erscheint von besonderer Bedeutung im Hinblick auf die folgenden Therapieversuche.

KONTROLLTIER

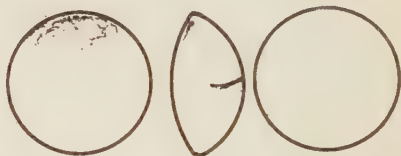
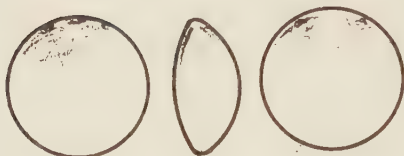
Tier Nr. 1

o. d.

o. s.



22.3.1967



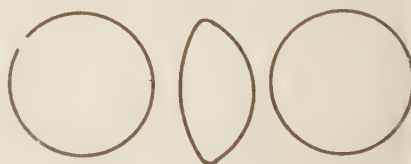
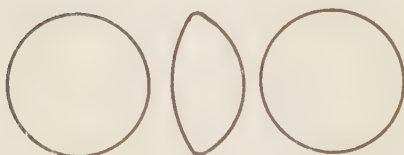
29.3.



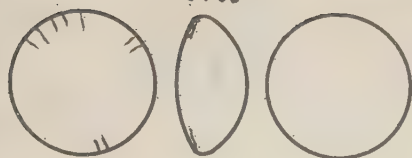
5.4.



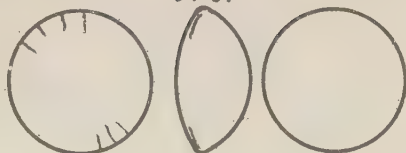
12.4.



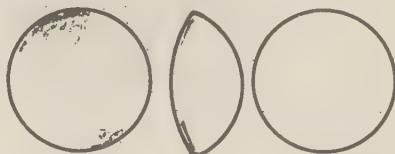
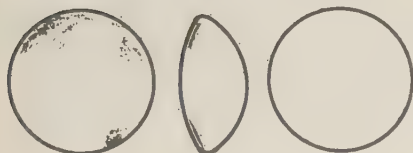
o. d.



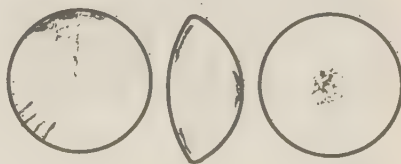
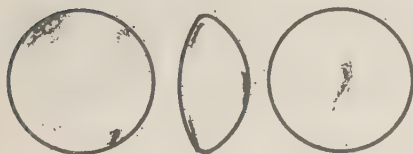
o. s.



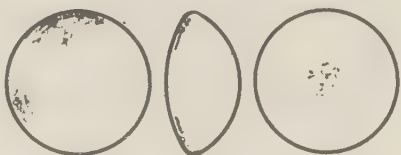
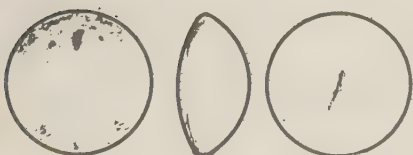
22.3.1967



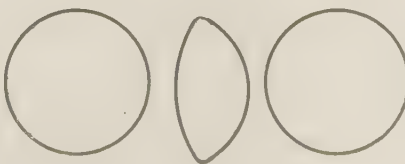
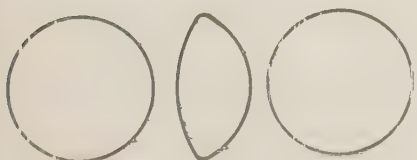
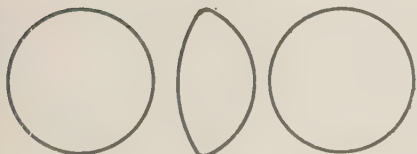
29.3.



5.4.



12.4.

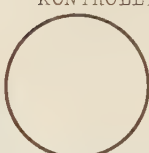


o. d.

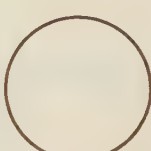
KONTROLLTIER

o. s.

Lier Nr. 30



22. 3. 1967



29. 3.



5. 4.



12. 4.

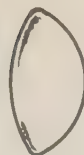


o. d.

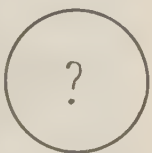
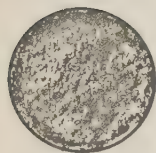
KONTROLLTIER

o. s.

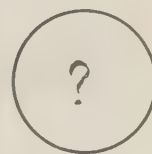
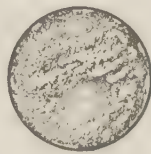
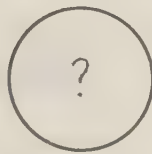
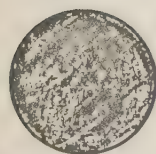
Wir Nr. 32



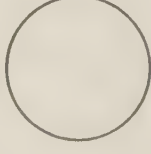
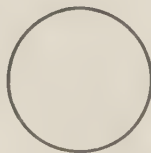
22. 3. 1967



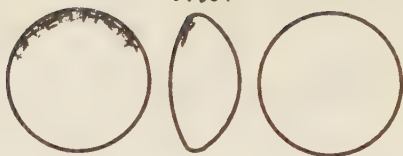
29. 3.



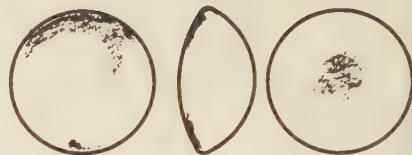
5. 4.



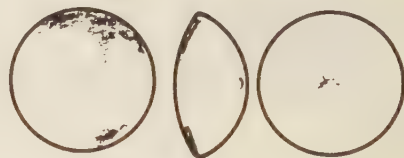
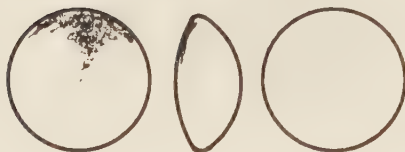
o. d.



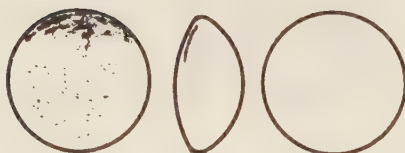
o. s.



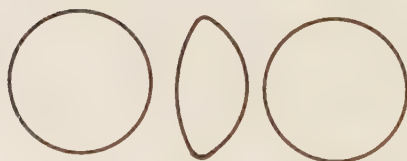
22. 3. 1961



29. 3.



5. 4.



Infolge der relativ hohen Tierverluste waren wir nun bestrebt, auch bei jenen Kaninchen eine Katarakt zu bekommen, welche noch keine Linsenreaktion auf Naphthalin gezeigt hatten. KLEIN hatte auf das beschleunigte Fortschreiten der Naphthalin-Katarakt durch Röntgenbestrahlung und Vorderkammerpunktion aufmerksam gemacht. Wir griffen diese Anregung auf und unterzogen die Tiere weiteren kataraktogenen Einflüssen. (13.)

Die Tiere wurden durch intravenöse Injektion von Somnifen (0,35 ml/kg KG) narkotisiert und anschließend für 80 sec. mit einer Röntgendosis von 1000 R einseitig bestrahlt. Am anderen Auge wurde 0,1 bis 0,2 ml Kammerwasser punktiert.

Neben den oben erwähnten fünf Kontrolltieren überlebten von 30 Kaninchen dieser ersten Versuchsreihe leider nur 8 mit einer Trübung. Sie konnten dem Therapieversuch mit Catalin zugeführt werden.

Die relativ geringe Fallzahl veranlaßte uns aber gleichzeitig, eine neue Versuchsreihe zu beginnen. Denn es erschien notwendig, etwaige spätere Aussagen über das neue Mittel durch eine möglichst hohe Zahl von behandelten Kataraktaugen zu stützen. - In Abänderung zu den ersten Versuchen behandelten wir im zweiten kräftige ausgewachsene Albino-Kaninchen. Auch wurde Naphthalin nicht mehr mit Öl sondern als wässrige Suspension appliziert. Diese Umstellung wirkte sich sehr günstig aus, so daß Durchfälle weitgehend vermieden werden konnten. Ebenfalls sei erwähnt, daß die Kaninchen der zweiten Versuchsreihe ein gehaltvolles Trockenfutter erhielten, welches ihnen sehr gut bekam. Abgesehen davon, daß auch dieses Mal nur etwa die Hälfte der Tiere eine Katarakt ausbildete, hatten wir unter diesen neuen Bedingungen keine Verluste mehr.

Wiederum waren wir bestrebt, durch Addition der drei kataraktogenen Noxen Naphthalin (Na), Röntgenbestrahlung (Rö) und Vorderkammerpunktion (Kp) auf möglichst sicherem Wege zur Linsen-trübung zu gelangen. Es wurde die einseitige Röntgenbestrahlung sowie die Kammerwasserpunktion unter den gleichen Bedingungen wie bei der ersten Versuchsreihe durchgeführt. Danach verfütterten wir zwischen dem 22.5. und 12.6. viermal je 2 g Naphthalin. 9 der 22 Kaninchen entwickelten ei-

ne Katarakt; wobei 7 dieser Tiere der Catalinbehandlung zugeführt wurden, während 2 als unbehandelte Vergleichstiere dienten.

Somit ergaben insgesamt beide Versuchsreihen zusammen 22 Tiere mit einer Trübung der Linse, von denen 15 eine Therapie erfuhren und 7 zum Vergleich unbehandelt blieben.

Übersichtstabelle

Tier Nr.	Kataraktogene Noxen			1. Therapie- Periode	2. Therapie- periode
	Na.	Rö.	Kp.		
1	+				
12	+				
30	+				
32	+			Kontrolltiere (ohne Therapie)	
34	+				
51	+	o.d.	o.s.		
67	+	o.d.	o.s.		
4	+	o.s.	o.d.	+	+
26	+	o.s.	o.d.	+	
28	+	o.d.	o.s.	+	+
29	+			+	
33	+	o.d.	o.s.	+	+
35	+	o.s.	o.d.	+	+
37	+	o.s.	o.d.	+	+
38	+	o.d.	o.s.	+	+
41	+	o.d.	o.s.	+	+
50	+	o.d.	o.s.	+	+
57	+	o.d.	o.s.	+	
58	+	o.s.	o.d.	+	
61	+	o.d.	o.s.	+	+
62	+	o.d.	o.s.	+	+
63	+	o.d.	o.s.	+	+

2.2.3. Die Catalin - Therapie.

Die Catalin-Therapie setzte in den meisten Fällen unmittelbar dann ein, wenn zum erstenmal bei der Spaltlampenmikroskopie eine Trübung beobachtet werden konnte. Denn von ganz besonderem Interesse war ja die Frage: Kann eine beginnende Katarakt durch dieses Medikament gestoppt oder gar rückgebildet werden?

Die Behandlung der zunächst zarten Trübung sah nun folgendermaßen aus: zweimal am Tag wurden Catalin-Augentropfen instilliert und an jedem zweiten Tag injizierten wir das Mittel intramuskulär.

Wegen der Licht- und Wärmeempfindlichkeit des Catalin wurden die Augentropfen jedes Mal frisch aufbereitet. Eine Tablette wurde dazu in 15 ml Lösungsmittel aufgelöst und man erhielt eine klare gelbe Augenlösung. Die Tablette selbst war von orange-gelber Farbe und hatte ein Gewicht von etwa 75 mg.

Die Zusammensetzung war:

Catalin	0,75 mg
Taurin	73,59 mg
Borax	0,66 mg

Der hohe Prozentsatz an Taurin (98%) garantiert eine Stoffwechselsteigerung; gleichzeitig wirkt diese Substanz antiphlogistisch und antitoxisch.

Das Lösungsmittel enthielt folgende Stoffe:

Borsäure	1,20 %
Kaliumchlorid	0,20 %
Propylparaben	0,02 %

Der osmotische Druck des Lösungsmittels gleicht dem der Tränenflüssigkeit und führt daher zu keiner Reizung.

Neben der täglichen Tropfenbehandlung wurde Catalin an jedem zweiten Tag injiziert. Dazu wurde eine Ampulle mit 2 mg Catalin und 68 mg

Taurin in Pulverform in 2 ml Lösungsmittel aufgelöst. Da 2 mg die Dosis für den Menschen darstellt, welcher etwa ein Gewicht von 60 kg besitzt, wäre 0,1 mg die empfohlene Dosis für ein 3 kg schweres Kaninchen. Diese Menge wurde mit Hilfe einer Tuberkulin-Injektions-spritze intramuskulär verabfolgt.

Eine solche Behandlung wurde bei 15 Kaninchen mit Katarakt durchgeführt, um festzustellen, welche Veränderungen des Linsenbefundes sich unter der Therapie einstellen würde.

2.2.4. Ergebnisse und Statistik

Im folgenden sei nun auf die Ergebnisse im einzelnen eingegangen. Neben den Tafeln mit Linsenbefunden ist zu jedem Fall ein kurzes Protokoll hinzugefügt. Es informiert besonders über den Zeitpunkt der Einwirkung kataraktogener Noxen, den Zeitraum der Therapie und den Verlauf, den die Trübung während unserer Behandlung durchmachte.

Tier Nr. 4

Weibliches Kaninchen mit hellgrauer Fellzeichnung.

Gewicht am 8. 3.1967 : 1900 g

am 19. 7.1967 : 3300 g

am 19.12.1967 : 5000 g

Kataraktogene Noxen:

vom 14. 3. - 23.3. 4 x Naphthalin

am 4. 4. Röntgenbestrahlung linkes Auge

am 4. 4. Vorderkammerpunktion rechtes Auge

Catalin-Therapie:

1. Periode vom 24. 5. - 26. 7. (62 Tage)

ohne Therapie vom 26.7. - 18.10.

2. Periode vom 18.10. - 19.12. (61 Tage)

Beurteilung:

o.d. : Am rechten Auge bildete sich die zarte Trübung des hinteren Linsenpoles vom 24.5. im Zeitraum der ersten Behandlung bis zum 26.7. vollständig zurück. Nach einem therapiefreien Intervall war am 18.10. erneut eine zarte Trübung zu beobachten, welche während der zweiten Behandlungsperiode bis zum 19.12. leicht zunahm. Diese neue Trübung zeichnete sich durch die Bildung kleiner Bläschen am hinteren Linsenpol aus.

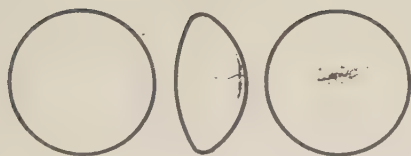
o.s. : Auch an der linken Linse verschwand die zarte Trübung vom 24.5. während der ersten Therapieperiode restlos. Am 18.10., dem Ende des behandlungsfreien Zeitraums, war eine diffuse subkapsuläre Trübung der hinteren Linsenfläche eingetreten. Während der 2. Therapieperiode bildeten sich hier viele kleine Bläschen aus. Die Katarakt blieb während dieser Zeit stationär.

o. d.

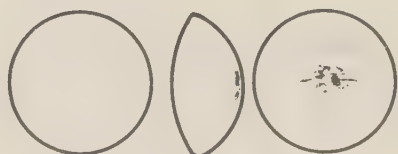
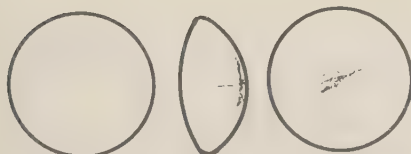
- 37 -

o. s.

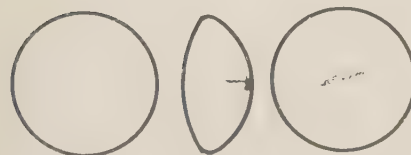
Tier Nr. 4



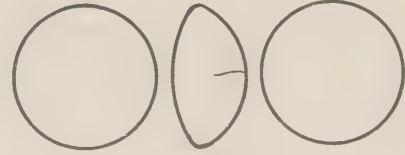
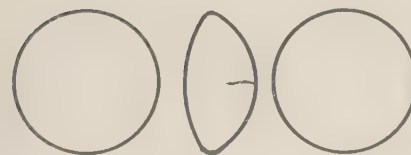
24. 5. 1967



26. 6.

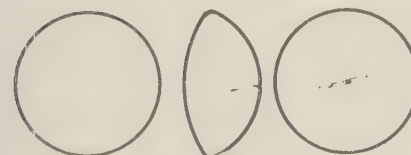


19. 7.

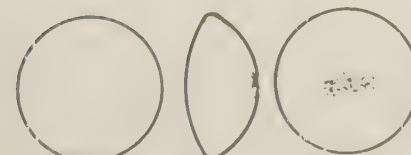


26. 7.

-----THERAPIEFREIER ZEITRAUM-----



18. 10.



19. 12.

Tier Nr. 26

Weibliches Kaninchen mit dunkelgrauer Fellzeichnung.

Gewicht am 9. 3.1967 : 2100 g

am 19. 7.1967 : 3700 g

Kataraktogene Noxen:

vom 14. 3. - 23. 3.

4 x Naphthalin

vom 5. 6. - 12. 6.

2 x Naphthalin

am 4. 4.

Röntgenbestrahlung linkes Auge

am 4. 4.

Vorderkammerpunktion rechtes Auge

Catalin-Therapie:

vom 15. 6. - 26. 7. (41 Tage)

Beurteilung:

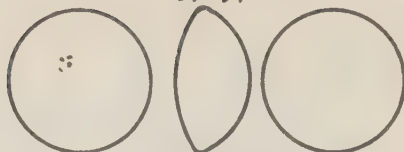
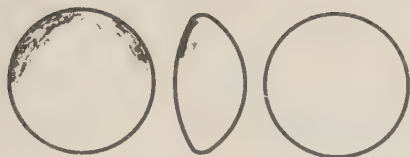
o.d. : Die zarte Kapseltrübung vom 15.6. nahm zunächst bis zum 21.6. zu, dann zeigte sie für zwei Wochen rückläufige Tendenz, um schließlich bis zum 26.7. insgesamt wieder etwas zuzunehmen.

o.s. : Die geringe punktförmige Trübung vom 15.6. blieb während der Therapie bestehen. Eine leichte hintere Poltrübung vom 21.6. bildete sich bald wieder zurück.

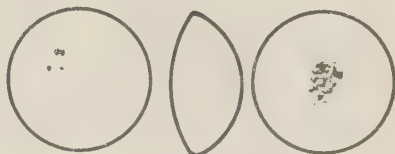
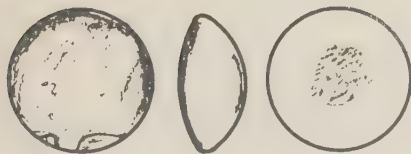
o. d.

Trir Nr. 26

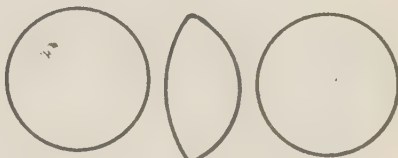
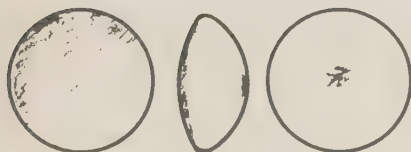
o. d.



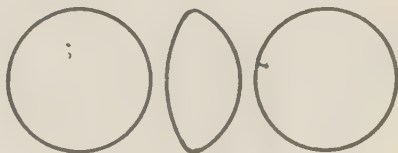
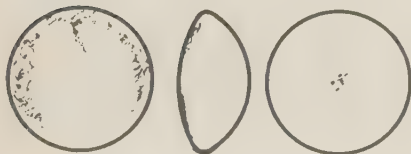
15.6.1967



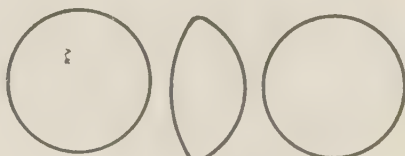
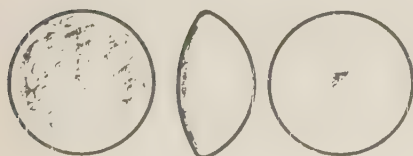
21.6.



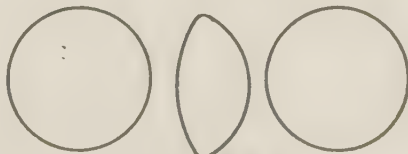
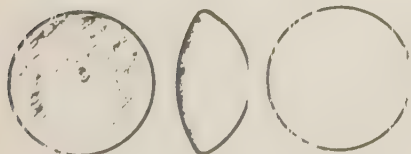
26.6.



5.7.



19.7.



26.7.

Tier Nr. 28

Männliches Kaninchen mit hellgrauer Fellzeichnung.

Gewicht am 9. 3.1967 : 1900 g

am 19. 7.1967 : 3200 g

am 19.12.1967 : 4300 g

Kataraktogene Noxen:

vom 14. 3. - 23. 3. 4 x Naphthalin

am 4. 4. Röntgenbestrahlung rechtes Auge

am 4. 4. Vorderkammerpunktion linkes Auge

Catalin-Therapie:

1. Periode vom 24. 5. - 26. 7. (62 Tage)

ohne Therapie vom 26.7. - 18.10.

2. Periode vom 18.10. - 19.12. (61 Tage)

Beurteilung:

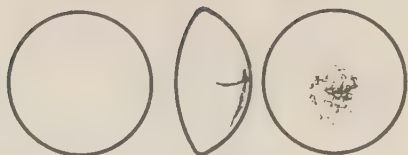
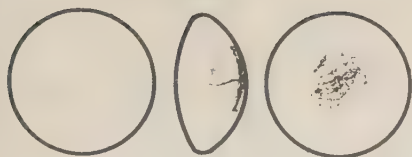
o.d. : Die zarte rundflächige Trübung des hinteren Linsenpoles vom 24.5. zog sich bis zum 7.6. zu einer streifenförmigen dicken Nahtkatarakt zusammen. Am 26.6. erschien sie verzweigt. Dann nahm die Katarakt über eine kleine punktförmige Trübung schließlich bis zum 26.7. restlos ab. Am 18.10., dem Ende der behandlungsfreien Zeit, hatte sich am hinteren Linsenpol eine sternförmig verzweigte Trübung eingestellt, welche bis zum 19.12. stationär blieb.

o.s. : Bis zum 26.7. zeigt die Trübung des linken Auges sehr ähnliche Form und Verlaufstendenz wie das rechte Auge. Sie ist am 26.7. restlos zurückgebildet. Am 18.10. trat eine zarte hintere Poltrübung auf, welche bis zum 19.12. stationär blieb.

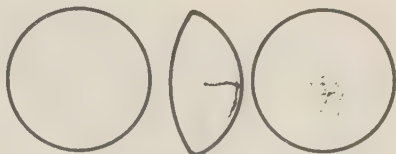
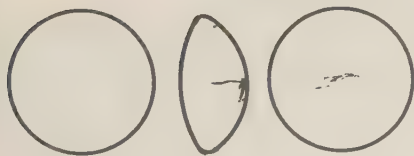
a. d.

a. s.

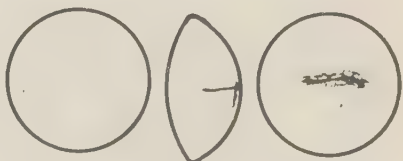
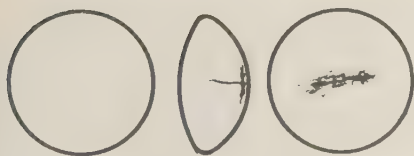
Tier Nr. 28



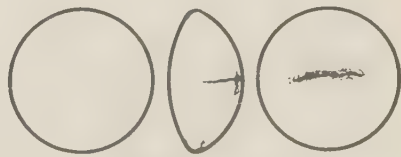
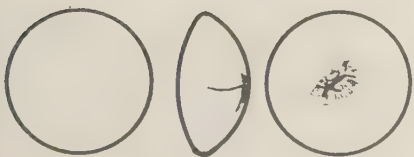
24. 5. 1967



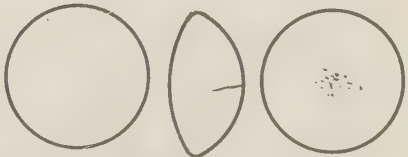
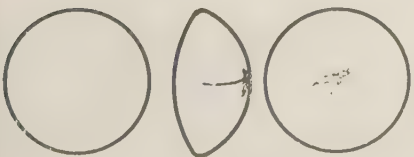
31. 5.



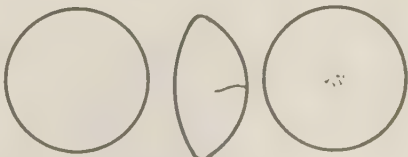
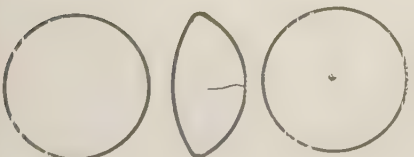
7. 6.



26. 6.



5. 7.

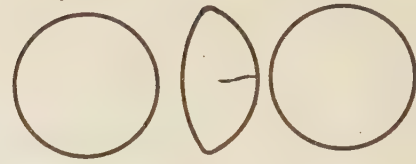
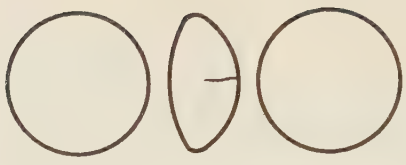


19. 7.

Tier Nr. 28

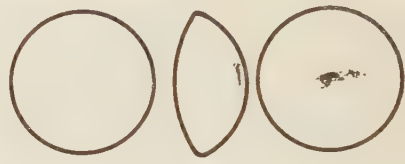
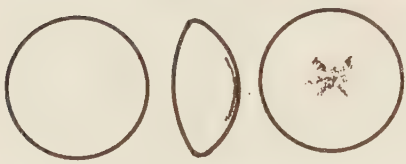
d. d.

d. s.

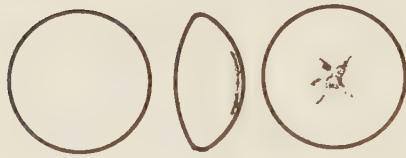


26. 7.

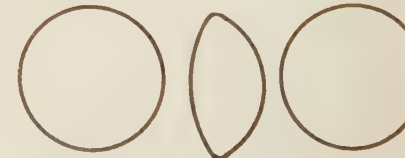
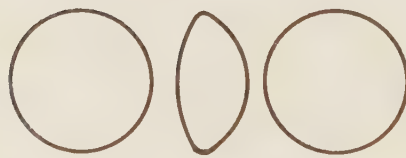
-----THERAPIEFREIER ZEITRAUM-----



18. 10.



19. 12.



Tier Nr. 29

Weibliches Kaninchen mit grauer Fellzeichnung.

Gewicht am 9. 3.1967 : 1500 g

am 27. 5.1967 : 2100 g

Kataraktogene Noxen:

vom 14. 3. - 23. 3. 4 x Naphthalin

Catalin-Therapie:

vom 18. 5. - 7. 6. (20 Tage)

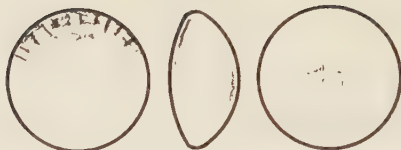
Beurteilung:

o.d.: Die zarte Trübung mit Speichenbildung vom 24.5.
breitete sich während der relativ kurzen Behandlungs-
zeit diffus über die ganze Linse aus.

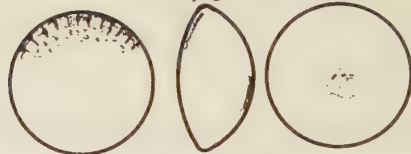
o.s.: Am 24.5. wurde eine recht ausgeprägte Linsentrübung
festgestellt, welche bis zum 7.6. stationär blieb.

Tier Mr. 29

σ. d.



σ. s.



22.3.1967



12.4.



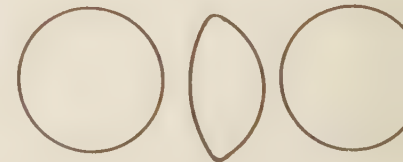
24.5.



31.5.



7.6.



Tier Nr. 33

Männliches Kaninchen mit dunkelgrauer Fellzeichnung.

Gewicht am 9. 3.1967 : 1900 g
am 19. 7.1967 : 3900 g
am 19.12.1967 : 4400 g

Kataraktogene Noxen:

vom 14. 3. - 23. 3.	4 x Naphthalin
vom 5. 6. - 12. 6.	2 x Naphthalin
am 4. 4.	Röntgenbestrahlung rechtes Auge
am 4. 4.	Vorderkammerpunktion linkes Auge

Catalin-Therapie:

1. Periode vom 15. 6. - 26. 7. (41 Tage)
ohne Therapie vom 26.7. - 18.10.
2. Periode vom 18.10. - 19.12. (61 Tage)

Beurteilung:

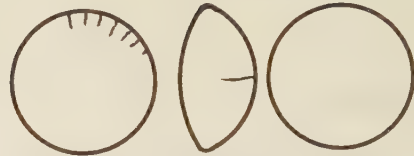
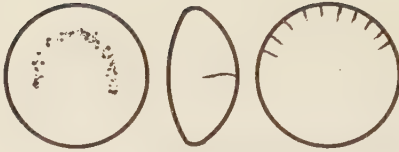
o.d. : Die leichte Trübung vom 15.6. mit kleinen Bläschen vorn und Speichen an der Hinterfläche nahm bis zum 26.7. unter Ausbildung deutlicher Speichen zu. Am 18.10. war an der Vorderfläche an Stelle der Speichen eine diffuse zarte Trübung zu beobachten; an der Hinterfläche waren die Speichen geblieben und größere Bläschen hinzugekommen. Am 19. 12. war vorn eine leichte Rückbildung zu verzeichnen, wo nun kleine Bläschen aufgetreten waren. Die hintere Trübung hatte dagegen zugenommen.

o.s. : Die Linse des linken Auges zeigt insgesamt keine so ausgeprägte Katarakt wie rechts. Die Speichen vom 15.6. nahmen bis zum 26.7. zu, besonders an der Hinterfläche. Während des behandlungsfreien Zeitraumes war eher eine leichte Rückbildung des Befundes zu bemerken. Am 19.12. war die vordere Trübung gänzlich zurückgegangen, wohingegen an der zarten hinteren Trübung Bläschenbildung einsetzte.

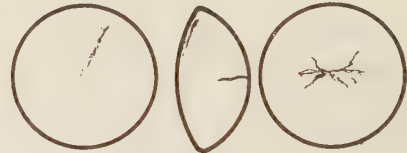
o.d.

o.s.

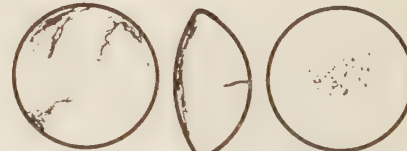
Tier Nr. 33



15.6.1967



26.6.

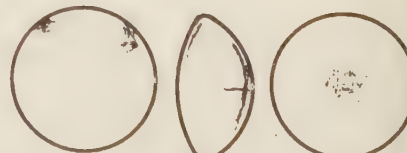


12.7.



26.7.

-----THERAPIEFREIER ZEITRAUM-----



18.10.



19.12.

Tier Nr. 35

Männliches Kaninchen mit dunkelgrauer Fellzeichnung.

Gewicht am 9. 3.1967 : 1700 g
am 19. 7.1967 : 3000 g
am 19.12.1967 : 3800 g

Kataraktogene Noxen:

vom 14. 3. - 23. 3.	4 x Naphthalin
am 5. 6.	1 x Naphthalin
am 4. 4.	Röntgenbestrahlung linkes Auge
am 4. 4.	Vorderkammerpunktion rechtes Auge

Catalin-Therapie:

1. Periode vom 7. 6. - 26. 7. (49 Tage)
ohne Therapie vom 26.7. - 18.10.
2. Periode vom 18.10. - 19.12. (61 Tage)

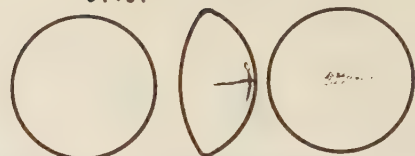
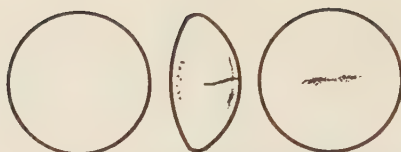
Beurteilung:

o.d. : Die zarte hintere Poltrübung vom 7.6. blieb bis zum 26.7. stationär. Am 12.7. traten streifenförmige Trübungen der Hinterfläche hinzu, welche sich bald zurückbildeten. Auch im vorderen Linsenteil traten vorübergehend punktförmige Trübungen auf, welche Farbschillern zeigten. - In der behandlungsfreien Zeit bis zum 18.10. hatte sich eine zarte Rindentrübung entwickelt, welche bis zum 19.12. stationär blieb.

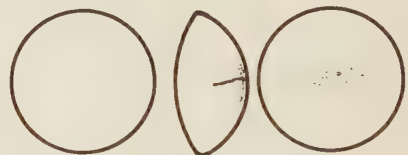
o.s. : Auch in der linken Linse blieb die anfänglich zarte hintere Poltrübung - abgesehen von vorübergehender Streifenbildung - vom 7.6. bis zum 26.7. stationär. Hinzu traten punktförmige Trübungen im vorderen Linsenteil. Am 18.10. waren diese verschwunden, allerdings hatte die hintere Katarakt leicht zugenommen. Bis zum 19.12. entwickelte sich diese zarte Trübung sternförmig weiter und bildete Bläschen aus.

o. d.

o. s.



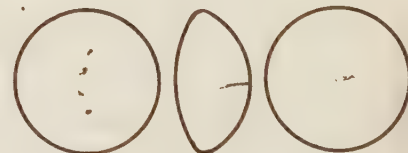
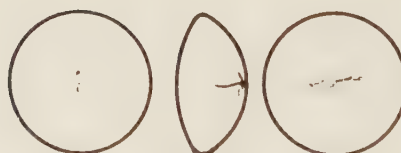
7. 6. 1967



26. 6.



12. 7.



26. 7.

-----THERAPIEFREIER ZEITRAUM-----



18. 10.



19. 12.

Tier Nr. 37

Männliches Kaninchen mit graubrauner Fellzeichnung.

Gewicht am 9. 3.1967 : 1800 g
am 19. 7.1967 : 2900 g
am 19.12.1967 : 3300 g

Kataraktogene Noxen:

vom 14. 3. - 23. 3.	4 x Naphthalin
am 4. 4.	Röntgenbestrahlung linkes Auge
am 4. 4.	Vorderkammerpunktion rechtes Auge

Catalin-Therapie:

1. Periode vom 18. 5. - 26. 7.	(68 Tage)
ohne Therapie vom 26.7. - 18.10.	
2. Periode vom 18.10. - 19.12.	(61 Tage)

Beurteilung:

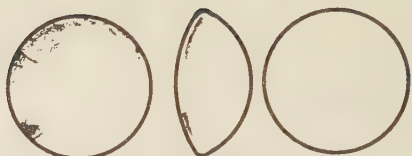
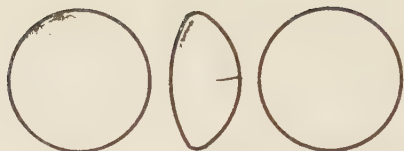
o.d. : Am 24.5. waren eine zarte Trübung vorn und Speichenbildung an der Hinterfläche zu sehen. Bis zum 26.7. nahmen besonders diese Speichen zu. Daneben zeichnete sich die hintere Naht deutlicher ab. Am 18.10. wurde eine Cataracta zonularis beobachtet, welche bis zum 19.12. stationär blieb.

o.s. : Links verstärkte sich die zunächst nur leichte Trübung vom 24.5. ebenfalls unter Speichenbildung an der Hinterfläche bis zum 26.7. Am 18.10. waren diese Speichen verschwunden. Nun fiel eine dicke, lokal umschriebene Trübung in der unteren Hälfte der Vorderfläche auf. Sie zeigte bis zum 19.12. Rückbildungstendenz. Dagegen hatte die hintere Trübung erneut etwas zugenommen.

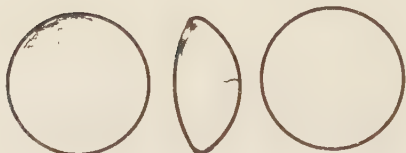
o.d.

o.s.

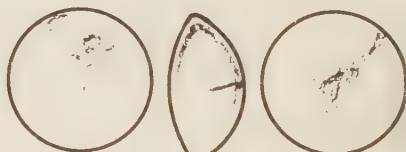
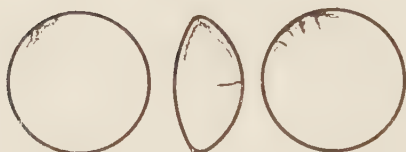
Tier Nr. 37



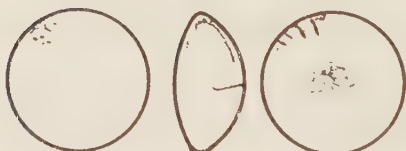
5.4.1967



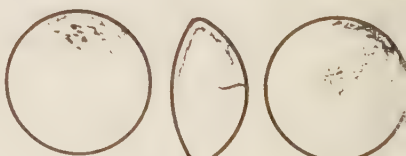
12.4.



24.5.



7.6.

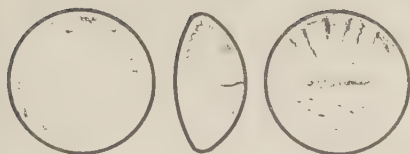


26.6.



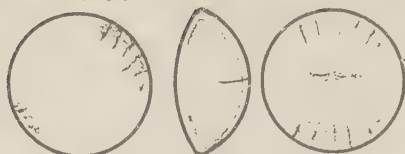
12.7.

o. d.



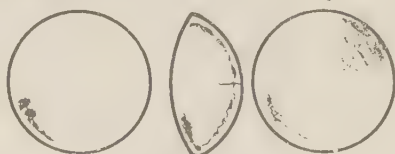
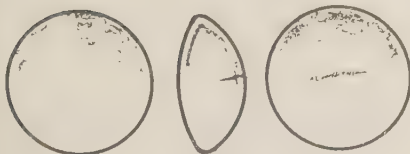
o. b.

Tier Nr. 37

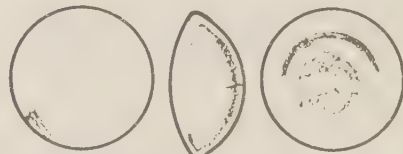
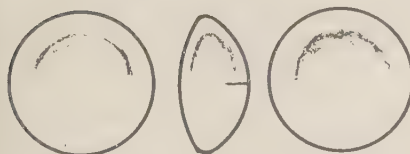


26. 7.

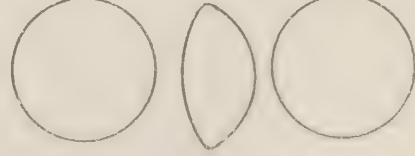
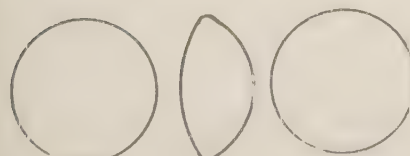
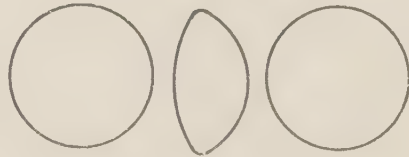
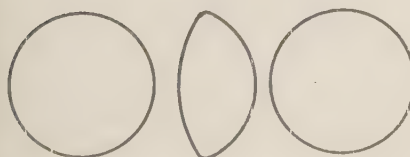
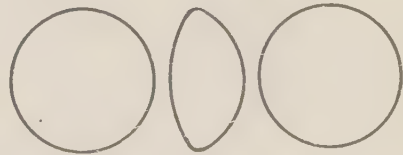
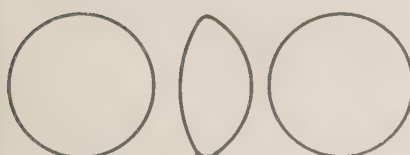
-----THERAPIEFREIER ZEITRAUM-----



18. 10.



19. 12.



Tier Nr. 38

Männliches Kaninchen mit dunkelgrauer Fellzeichnung.

Gewicht am 9. 3.1967 : 1600 g
am 19. 7.1967 : 2500 g
am 19.12.1967 : 3300 g

Kataraktogene Noxen:

vom 14. 3. - 23. 3.	4 x Naphthalin
am 4. 4.	Röntgenbestrahlung rechtes Auge
am 4. 4.	Vorderkammerpunktion linkes Auge

Catalin-Therapie:

1. Periode vom 18. 5. - 26. 7. (68 Tage)
ohne Therapie vom 26.7. - 18.10.
2. Periode vom 18.10. - 19.12. (61 Tage)

Beurteilung:

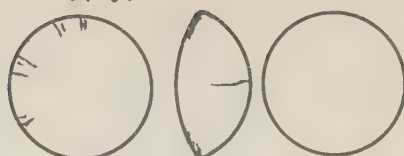
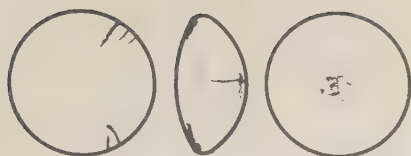
o.d. : Die zarte Trübung sowohl der Vorder- als auch der Hinterfläche der Linse nahm vom 24.5. bis zum 26.7. ab. Nur eine geringe punktförmige Trübung blieb zurück. Diese war auch noch am 18.10. nachweisbar, sowie eine hintere Poltrübung. Durch das Auftreten vieler kleiner Bläschen an der Linsen-hinterfläche verstärkte sich die Poltrübung bis zum 19.12.

o.s. : Die zarte Trübung vom 24.5. ging bis zum 26.7. vollständig zurück. Am 18.10. erschien eine geringe Speichenbildung unter der vorderen Kapsel, welche bis zum 19.12. stationär blieb.

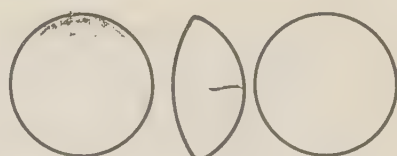
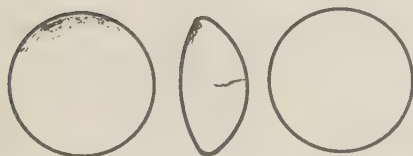
o. d.

o. s.

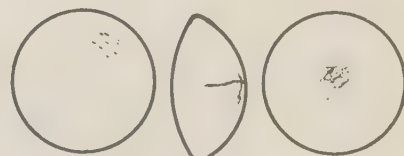
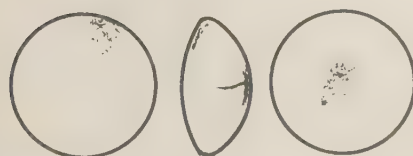
Tier Nr. 38



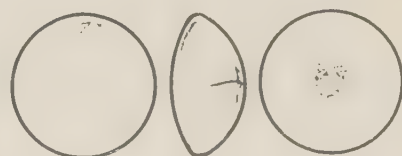
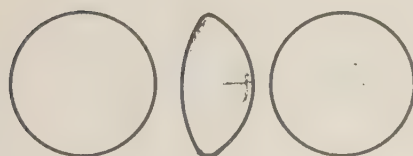
22.3.1967



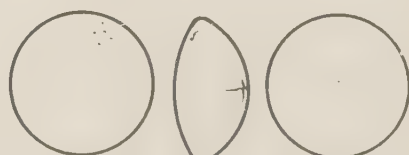
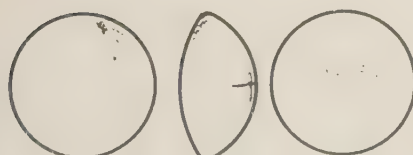
12.4.



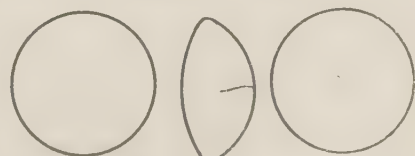
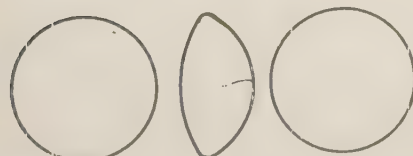
24.5.



21.6.



5.7.

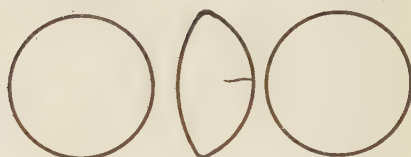
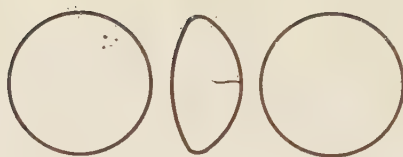


19.7.

o. d.

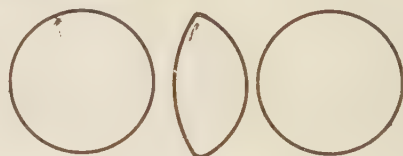
o. s.

Tier Nr. 38



26.7.

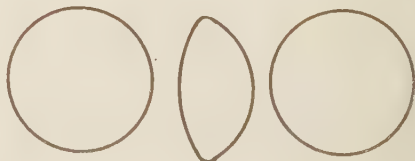
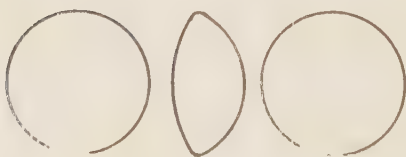
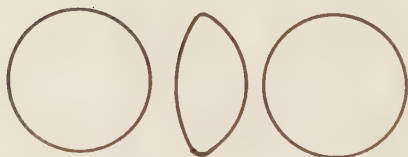
-----THERAPIEFREIER ZEITRAUM-----



18.10.



19.12.



Tier Nr. 41

Männliches Kaninchen mit schwarzbrauner Fellzeichnung.

Gewicht am 10. 5.1967 : 3300 g
am 19. 7.1967 : 3700 g
am 19.12.1967 : 3900 g

Kataraktogene Noxen:

am 17. 5. Röntgenbestrahlung rechtes Auge
am 17. 5. Vorderkammerpunktion linkes Auge
vom 22. 5.- 12.6. 4 x Naphthalin

Catalin-Therapie:

1. Periode vom 15. 6. - 26. 7. (41 Tage)
ohne Therapie vom 26.7. - 18.10.
2. Periode vom 18.10. - 19.12. (61 Tage)

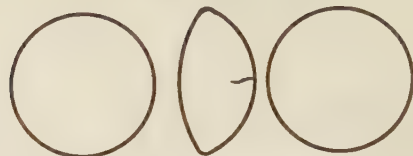
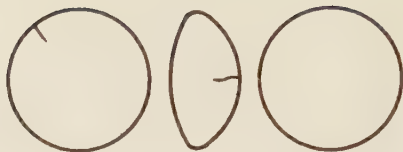
Beurteilung:

o.d. : Die geringe Speichenbildung vom 15.6. war bereits am 21.6. wieder verschwunden. Erst am 19.12. zeigte die Linsen-hinterfläche eine ringförmige Trübung mit Bläschenbildung.

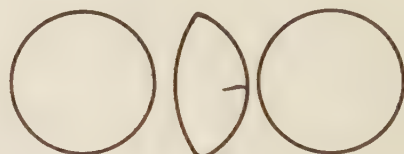
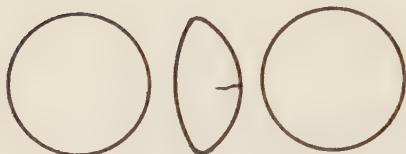
o.s. : Die Linse des linken Auges zeigte erst am 19.12. eine Katarakt, welche der Trübung der anderen Linse sehr ähnlich war.

o. d.

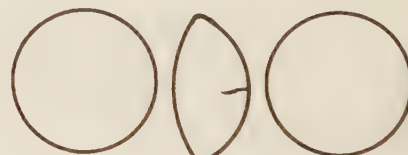
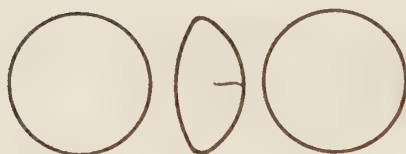
o. s. Tier Nr. 41



15.6.1967

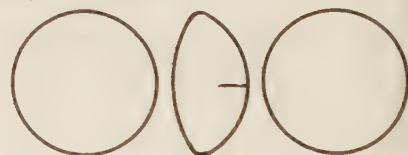
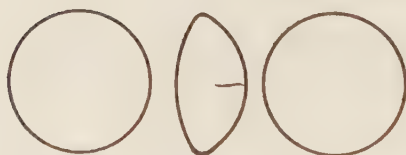


21.6.

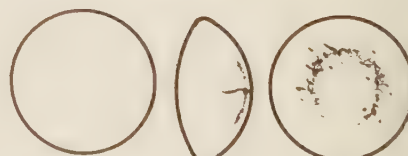
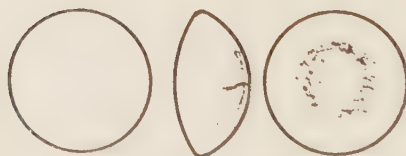


26.7.

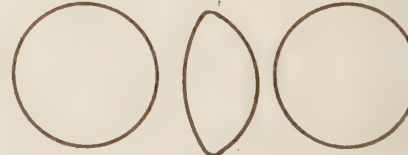
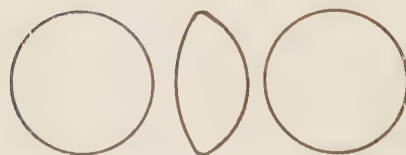
-----THERAPIEFREIER ZEITRAUM-----



18.10.



19.12.



Tier Nr. 50

Weibliches Albino-Kaninchen mit weißer Fellzeichnung.

Gewicht am 10. 5.1967 : 4200 g

am 19. 7.1967 : 4600 g

am 19.12.1967 : 4500 g

Kataraktogene Noxen:

am 17. 5. Röntgenbestrahlung rechtes Auge

am 17. 5. Vorderkammerpunktion linkes Auge

vom 22. 5. - 12. 6. 4 x Naphthalin

Catalin-Therapie:

1. Periode vom 26. 6. - 26. 7. (30 Tage)

ohne Therapie vom 26.7. - 18.10.

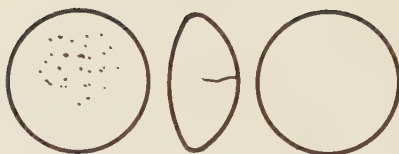
2. Periode vom 18.10. - 19.12. (61 Tage)

Beurteilung:

o.d. : Am 26.6. bestand eine diffus über den vorderen Linsenteil verstreute, punktförmige Trübung. Sie war am 5.7. streifenförmig und ging bis zum 26.7. deutlich zurück. Am 18.10. war der Befund noch sehr ähnlich dem vom 26.7. Bis zum 19.12. entwickelte sich dann eine Trübung unter Speichen- und Bläschenbildung.

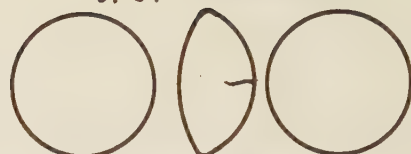
o.s. : Die Linse des linken Auges zeigte erst am 19.12. Speichenbildung vorn und eine zarte Trübung mit Bläschenbildung an der hinteren Linsenfläche.

o.d.

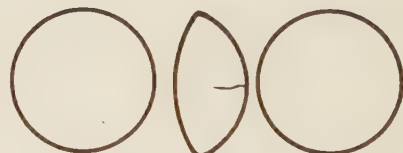
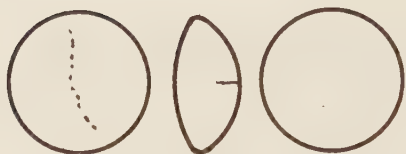


o.s.

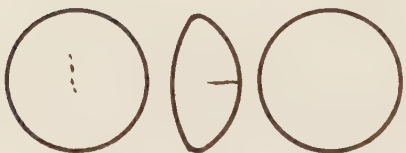
Tier Nr. 50



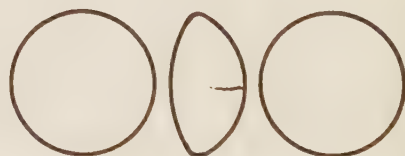
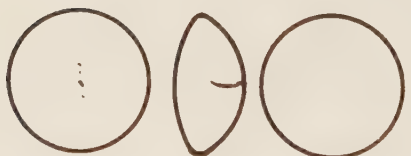
26.6.1967



5.7.

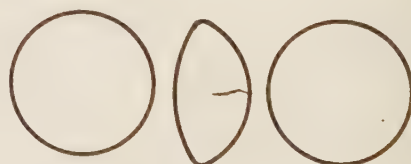
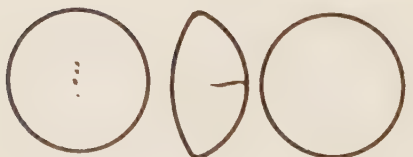


19.7.

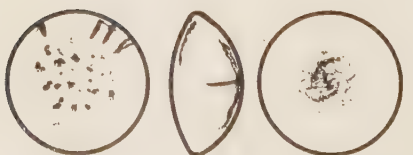


26.7.

-----THERAPIEFREIER ZEITRAUM-----



18.10.



19.12.

Tier Nr. 57

Männliches Albino-Kaninchen mit weißer Fellzeichnung.

Gewicht am 10. 5.1967 : 2800 g

am 24. 6.1967 : 3000 g

Kataraktogene Noxen:

am 17. 5. Röntgenbestrahlung rechtes Auge

am 17. 5. Vorderkammerpunktion linkes Auge

am 29. 5. 1 x Naphthalin

Catalin-Therapie:

vom 31. 5. - 26. 6. (26Tage)

Beurteilung:

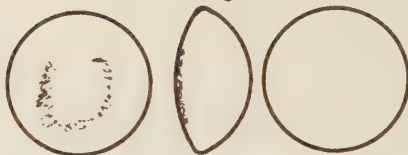
o.d. : Die bläschenförmige Trübung vom 31.5. wandelte sich während der relativ kurzen Behandlungsdauer bis zum 26.6. in eine streifige, verzweigte Trübung unter der vorderen Kapsel um. Leichte Zunahme war zu beobachten.

o.s. : Die Linse des linken Auges weist am 31.5. ebenfalls eine vakuoläre Katarakt auf. Bis zum 26.6. zeigt sie leichte Tendenz zur Ausdehnung.

Tier Nr. 57

v. d.

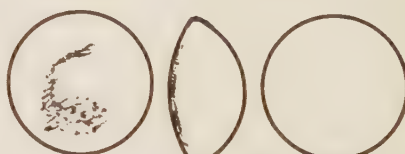
o. s.



31.5.1967



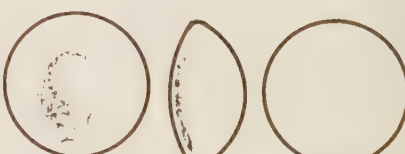
7.6.



15.6.



21.6.



26.6.



Tier Nr. 58

Männliches Albino-Kaninchen mit weißer Fellzeichnung.

Gewicht am 10. 5.1967 : 2800 g
am 19. 7.1967 : 3400 g

Kataraktogene Noxen:

am 17. 5.	Röntgenbestrahlung linkes Auge
am 17. 5.	Vorderkammerpunktion rechtes Auge
vom 22. 5. - 29. 5.	2 x Naphthalin

Catalin-Therapie:

vom 31. 5. - 26. 7. (56 Tage)

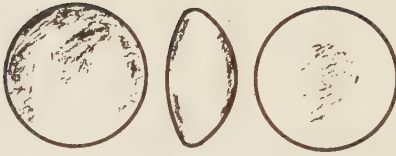
Beurteilung:

o.d.: Die zarte Kapseltrübung vom 31.5. hat bis zum 26.7. so stark zugenommen, daß der hintere Linsenteil nicht mehr zu beobachten war. Auch am 18.10. ist der Befund einer stark ausgeprägten Linsentrübung mit senkrecht verlaufender Nahtbildung zu erheben.

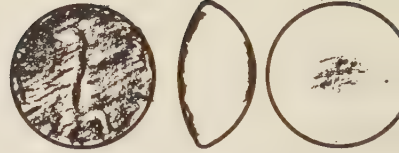
o.s.: Bereits am 31.5. bestand eine dichte Trübung. Sie wurde unter Verlust der zunächst aufgetretenen Speichen bis zum 26.7. intensiver. Die anfangs aufgetretene Naht entwickelte sich zu einer Wasserspalte. Wegen der sehr dichten Katarakt des Linsenvorderteils war die Hinterfläche nicht mehr zu beurteilen. Am 18.10. lag der Befund einer weiter verstärkten Katarakt vor.

Teil Nr. 58

o. d.



o. s.



31.5.1967



7.6.



21.6.

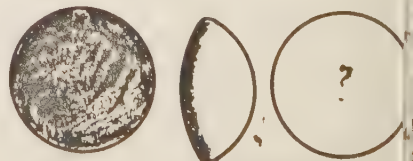
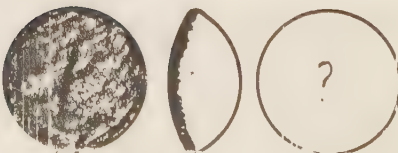


5.7.



26.7.

-----THERAPIEFREIER ZEITRAUM-----



18.10.

Tier Nr. 61

Männliches Albino-Kaninchen mit weißer Fellzeichnung.

Gewicht am 10. 5.1967 : 2600 g

am 19. 7.1967 : 2900 g

am 19.12.1967 : 3700 g

Kataraktogene Noxen:

am 17. 5.	Röntgenbestrahlung rechtes Auge
am 17. 5.	Vorderkammerpunktion linkes Auge
vom 22. 5. - 12. 6.	4 x Naphthalin

Catalin-Therapie:

1. Periode vom 15. 6. - 26. 7. (41 Tage)

ohne Therapie vom 26. 7. - 18.10.

2. Periode vom 18.10. - 19.12. (61 Tage)

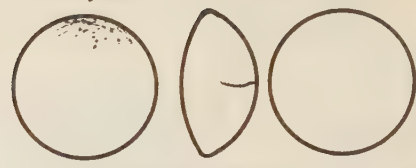
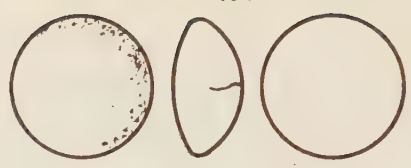
Beurteilung:

O.d. : Die leichte subkapsuläre Trübung vom 15.6. bildete sich bis zum 26.7. etwas zurück, ohne vollständig zu verschwinden. Unter der hinteren Kapsel trat zu diesem Zeitpunkt eine zarte Trübung hinzu. Am 18.10. hatte diese hintere Trübung unter Bildung größerer Bläschen stark zugenommen. Bis zum 19.12. war diese Katarakt weiter fortgeschritten. Vorn an der Linse war nur eine geringe Trübung zu beobachten.

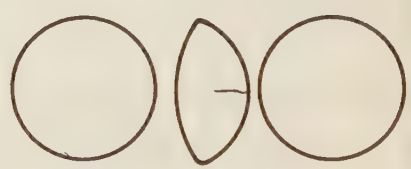
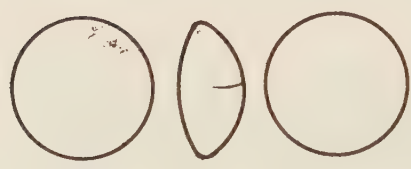
O.s. : Links lagen die Verhältnisse sehr ähnlich wie am rechten Auge. Die kleinen Bläschen vom 15.6. bildeten sich zum 21.6. rasch zurück. Am 18.10. sind die Linsenbefunde beider Augen fast identisch. Die Hinterfläche war am 19.12. verstärkt getrübt, und auch vorn hatte sich eine Katarakt neu gebildet.

o.d.

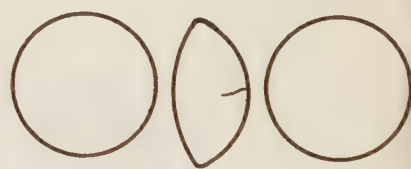
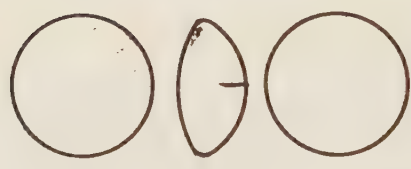
o.s.



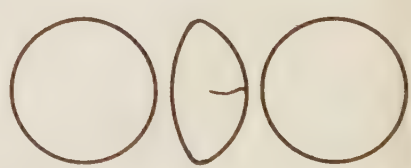
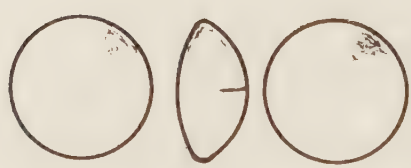
15.6.1967



21.6.



5.7.

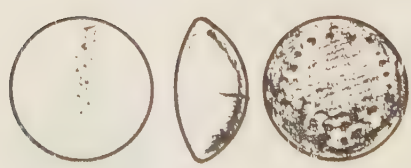


26.7.

-----THERAPIEFREIER ZEITRAUM-----



18.10.



19.12.

Tier Nr. 62

Weibliches Albino-Kaninchen mit weißer Fellzeichnung.

Gewicht am 10. 5.1967 : 3900 g
am 19. 7.1967 : 4300 g
am 19.12.1967 : 4700 g

Kataraktogene Noxen:

am 17. 5. Röntgenbestrahlung rechtes Auge
am 17. 5. Vorderkammerpunktion linkes Auge
vom 22. 5. - 12. 6. 4 x Naphthalin

Catalin-Therapie:

1. Periode vom 26. 6. - 26. 7. (30 Tage)
ohne Therapie vom 26.7. - 18.10.
2. Periode vom 18.10. - 19.12. (61 Tage)

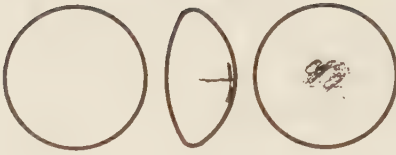
Beurteilung:

o.d. : Die hintere Poltrübung vom 26.6. bildete sich bis zum 26.7. geringfügig zurück. Allerdings traten am 12.7. streifenförmige Trübungen oberhalb des hinteren Poles hinzu. Am 18.10. wurde der Befund einer Trübung der gesamten hinteren Linsenfläche erhoben. Charakterisiert war sie durch viele dicht stehende, größere Bläschen. Vorn war zu diesem Zeitpunkt eine zarte subkapsuläre Trübung aufgetreten. Bis zum 19.12. nahm sie etwas zu. An der Hinterfläche waren am 19.12. Speichen und punktförmige Bläschen an die Stelle der größeren Vakuolen getreten. Die hintere Polnaht zeichnete sich deutlich ab.

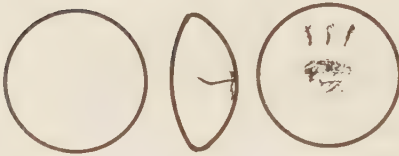
o.s. : Auch die Linse des linken Auges zeigte am 26.6. eine hintere Poltrübung, welche sich bis zum 26.7. schärfer abgrenzt und etwas zurückgeht. Am 18.10. besteht eine Trübung der ganzen Linsenhinterfläche, wobei größere Bläschen an der Peripherie auffallen; bis zum 19.12. hatte sich die Zahl der punktförmigen Bläschen erhöht.

o.d.

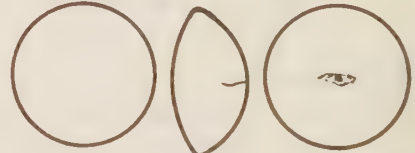
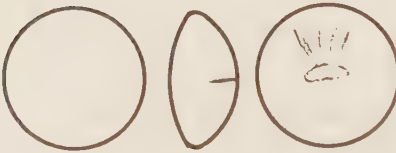
o.s.



26.6.1967

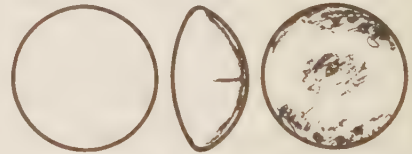
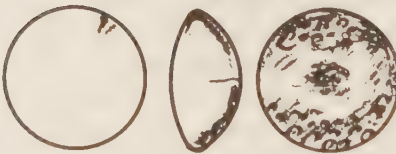


12.7.



26.7.

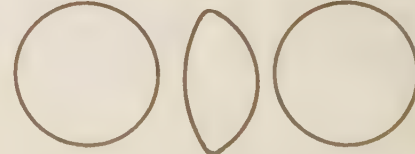
-----THERAPIEFREIER ZEITRAUM-----



18.10.



19.12.



Tier Nr. 63

Männliches Albino-Kaninchen mit weißer Fellzeichnung.

Gewicht am 10. 5.1967 : 2700 g

am 19. 7.1967 : 3000 g

am 19.12.1967 : 4400 g

Kataraktogene Noxen:

am 17. 5. Röntgenbestrahlung rechtes Auge

am 17. 5. Vorderkammerpunktion linkes Auge

vom 22. 5. - 12. 6. 4 x Naphthalin

Catalin-Therapie:

1. Periode vom 15. 6. - 26. 7. (41 Tage)

ohne Therapie vom 26.7. - 18.10.

2. Periode vom 18.10. - 19.12. (61 Tage)

Beurteilung:

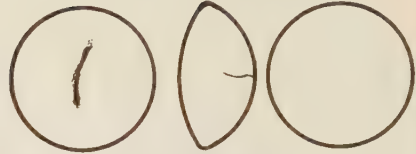
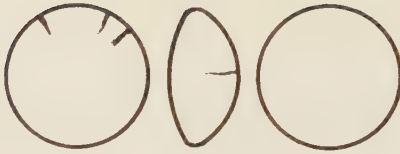
o.d. : Die speichenförmige Trübung vom 15.6. war bereits am 21.6. wieder zurückgegangen. Am 18.10. traten erneut Speichen vorn an der Linse auf; außerdem war eine zarte hintere Poltrübung zu bemerken. Bis zum 19.12. hatte sich die ganze hintere Linsenfläche getrübt unter Ausbildung einer dicken, verzweigten Katarakt, welche punktförmige Bläschen in ihrer Umgebung aufwies. Die vorderen Speichen waren stationär geblieben.

o.s. : Die zarte lineare Trübung vom 15.6. war bereits am 21.6. wieder verschwunden. Am 18.10. trat analog zur rechten Linse eine hintere Poltrübung auf. Bis zum 19.12. hatte sie sich zu einer diffusen Trübung der gesamten Hinterfläche entwickelt. Eine dicke ringförmige Trübung um den hinteren Pol herum imponierte besonders.

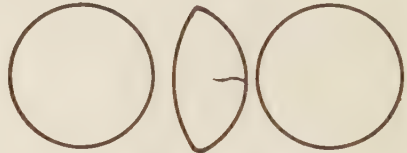
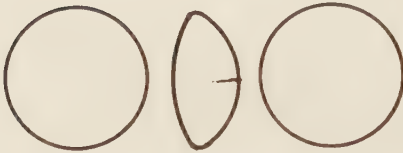
o. d.

o. s.

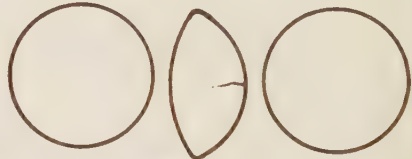
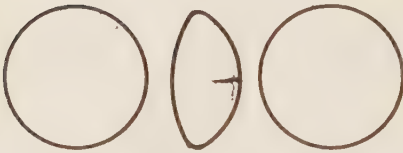
Tier Nr. 63



15.6.1967

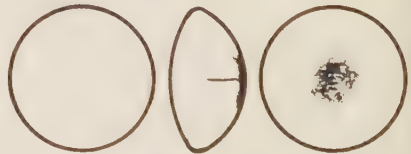
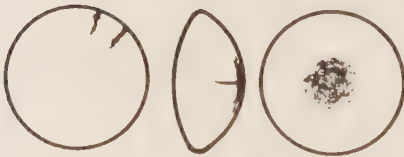


21.6.

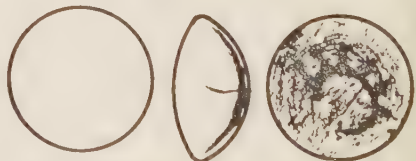


26.7.

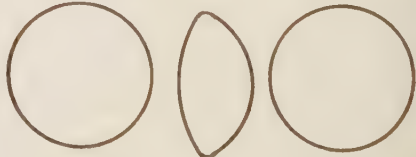
-----THERAPIEFREIER ZEITRAUM-----



18.10.



19.12.



Unbehandeltes Kontrolltier Nr. 51

Männliches Albino-Kaninchen mit weißer Fellzeichnung.

Gewicht am 17. 5.1967 : 4000 g
am 26. 7.1967 : 3900 g
am 19.12.1967 : 4700 g

Kataraktogene Noxen:

am 17. 5. Röntgenbestrahlung rechtes Auge
am 17. 5. Vorderkammerpunktion linkes Auge
vom 22. 5. - 12. 6. 4 x Naphthalin

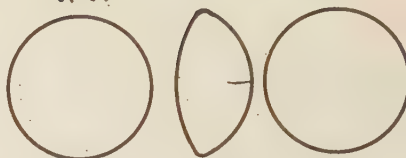
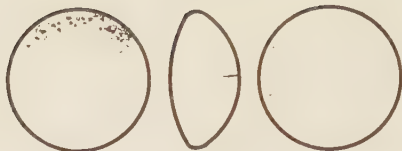
Beurteilung:

o.d. : Am 15.6. Befund einer punktförmigen Trübung vorn sub-kapsulär gelegen. Am 21.6. traten lineare Trübungen an der Hinterfläche hinzu, welche in den folgenden Wochen zunahmen. Am 19.7. war die Katarakt des vorderen Linsenteils so stark ausgebildet, daß der hintere Linsenanteil nicht mehr mit der Spaltlampe beobachtet werden konnte. Eine dicke, verzweigte Trübung wurde festgestellt. Bis zum 19.12. entwickelte sich die Trübung weiter, so daß sie schon im äußeren Aspekt als milchig-helle Katarakt imponierte.

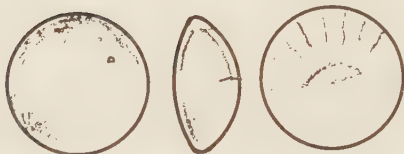
o.s. : Im Gegensatz zum rechten Auge ist links erst am 19.12. eine Reaktion der Linse auf die kataraktogenen Noxen zu bemerken. Es wurde der Befund einer diffusen punktförmigen Katarakt sowie einer hinteren Poltrübung erhoben.

a. d.

a. b.



15.6.1967



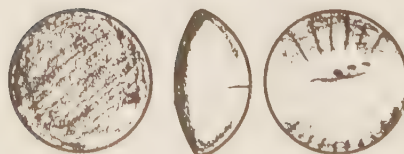
21.6.



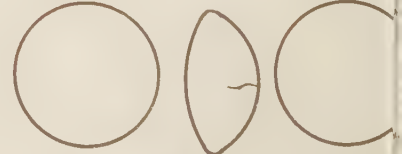
26.6.



5.7.



12.7.



19.7.

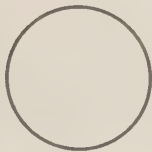
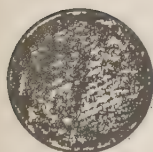
a. d.

a. s.

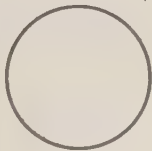
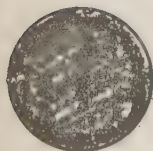
Tier Nr. 51



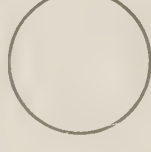
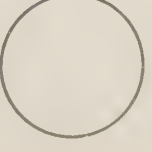
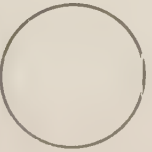
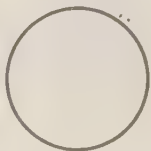
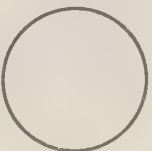
26.7.



18.10.



19.12.



Unbehandeltes Kontrolltier Nr. 67

Weibliches Albino-Kaninchen mit weißer Fellzeichnung.

Gewicht am 17. 5.1967 : 3600 g

am 26. 7.1967 : 3800 g

am 19.12.1967 : 3800 g

Kataraktogene Noxen:

am 17. 5. Röntgenbestrahlung rechtes Auge

am 17. 5. Vorderkammerpunktion linkes Auge

vom 22. 5. - 12. 6. 4 x Naphthalin

Beurteilung:

o.d. : Am 15.6. erste Zeichen einer Speichenbildung, welche sich aber spontan zurückbildeten. Ebenfalls die Speichen vom 26.7. erwiesen sich als spontan reversibel. Am 19.12. erst dichte Trübung der Hinterfläche mit Bläschenbildung.

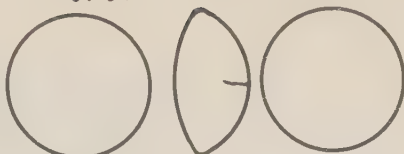
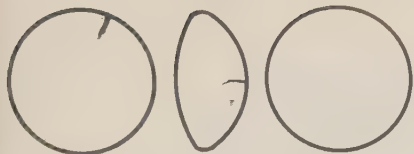
o.s. : Die Linse des linken Auges zeigte keine Speichenbildung. Erst am 19.12. trat ganz analog zum rechten Auge eine dichte subkapsuläre Trübung der Hinterfläche auf.

KONTROLLTIER

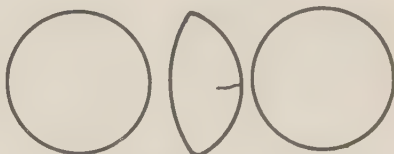
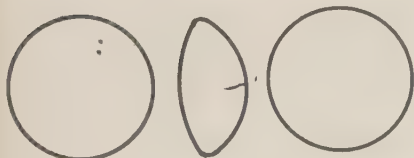
o.d.

o.s.

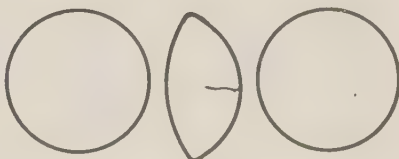
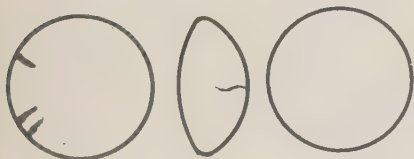
Tier Nr. 67



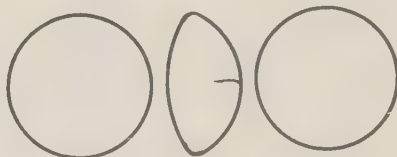
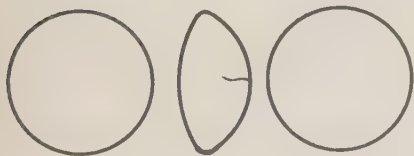
15.6.1967



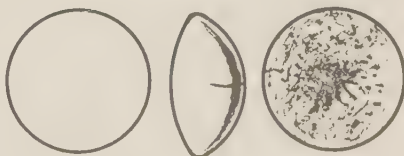
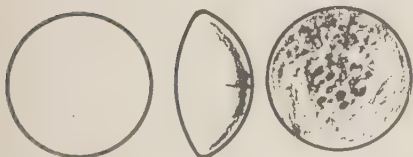
21.6.



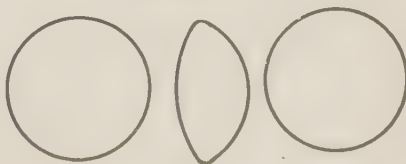
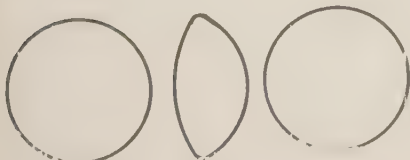
26.7.



18.10.



19.12.



Verlauf der Katarakt während
der ersten Therapieperiode

Tier Nr.	Thera- pie- Dauer (Tage)	Auge (x=Rönt- genbestrah- lung)	Rück- bil- dung	Statio- när	Fort- entwick- lung
4	62	o.d.	+		
		o.s. x	+		
26	41	o.d.		+	+
		o.s. x			
28	62	o.d. x	+		
		o.s.	+		
29	20	o.d.			+
		o.s.		+	
33	41	o.d. x			+
		o.s.			+
35	49	o.d.		+	
		o.s. x		+	
37	68	o.d.			+
		o.s. x			+
38	68	o.d. x	+		
		o.s.	+		
41	41	o.d. x	+		
		-			
50	30	o.d. x	+		
		-			
57	26	o.d. x		+	
		o.s.		+	
58	56	o.d.			+
		o.s. x			+
61	41	o.d. x	+		
		o.s.	+		
62	30	o.d. x		+	
		o.s.	+		
63	41	o.d. x	+		
		o.s.	+		
			13	7	8

Verlauf der Katarakt während
der zweiten Therapieperiode

Tier Nr.	Thera- pie- dauer (Tage)	Auge (x=Rönt- genbestrah- lung)	Rück- bil- dung	Statio- när	Fort- entwick- lung
4	61	o.d. o.s. x		+	
28	61	o.d. x o.s.		+	
33	61	o.d. x o.s.		+	+
35	61	o.d. o.s. x		+	+
37	61	o.d. o.s. x		+	+
38	61	o.d. x o.s.		+	+
41	61	o.d. x o.s.			+
50	61	o.d. x o.s.			+
61	61	o.d. x o.s.			+
62	61	o.d. x o.s.		+	
63	61	o.d. x o.s.			+
			0	10	12

3. Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse der Catalin-Therapie bei einer experimentell hervorgerufenen Katarakt am Kaninchenauge werden auf zwei verschiedenen Wegen ausgewertet.

- 1.) Vergleich der Ergebnisse der ersten Behandlungsperiode mit den 7 unbehandelten Kontrolltieren des eigenen Versuchs.
Zusätzlicher Vergleich mit den Daten von KLEIN (13.), der zur Katarakterzeugung die gleiche Methode verwendet hat.

Dabei stellt man fest, daß die Naphthalinkatarakt - besonders auf dem zusätzlich mit Röntgenstrahlen belasteten Auge - rasch fortschreitet und bereits nach vier Wochen zu stärksten Linsentrübungen geführt hat. Eine ähnlich starke Fortentwicklung der Katarakt unter Catalin findet sich nur bei Tier 58, vielleicht auch bei Tier 33 o.d. und Tier 26 o.d.. Das Fortschreiten der Trübung bei Tier 29 o.d., 33 o.s. und 37 findet sicherlich nicht in dem Maße statt, wie es bei den eigenen unbehandelten Tieren und in den Versuchen von KLEIN beobachtet werden konnte. Mit voller Berechtigung kann demnach bei dieser Art der Auswertung von einer hohen Wirksamkeit des Catalin gegenüber der Naphthalinkatarakt gesprochen werden. D.h. Catalin spricht an bei 24 von insgesamt 28 Linsen (= 85,7%).

- 2.) Auswertung ohne Berücksichtigung von unbehandelten Kontrolltieren.

Das Spaltlampenbild, welches am Ende der Behandlung von den einzelnen Linsen gewonnen wurde, wird danach beurteilt, ob die zu Beginn der Therapie vorhandene Trübung stationär bleibt, sich zurückbildet oder aber weiter fortschreitet (vgl. Tabellen über den Verlauf der Katarakt während der beiden Therapieperioden). Für diese Auswertung ist es erforderlich, daß man die beiden Behandlungsperioden getrennt diskutiert. Während der behandlungsfreien Zeit zwischen beiden Therapieperioden kam es nämlich fast ausnahmslos zur Ausbildung stärkerer Linsentrübungen.

a) Während der ersten Therapieperiode wurden 15 Tiere behandelt. Das entspricht einer Augenzahl von 30. Zwei der Tiere wiesen nur eine einseitige Katarakt auf (Nr. 41 und Nr. 50), wodurch sich die Anzahl der behandelten Kataraktaugen auf 28 verringerte. Davon besaßen sich 13 Linsentrübungen, 7 blieben stationär und 8 zeigten eine progressive Katarakt. Bei 20 der 28 Augen, d.h. bei 71,4% der Fälle, konnte also in diesem Stadium eine positive Wirkung von Catalin beobachtet werden, nämlich eine Rückbildungstendenz bzw. ein Stationär-Bleiben der Katarakt.

Die restlichen 8 der insgesamt 28 Augen, das sind 28,6% der Fälle, hatten eine progressive Katarakt. Hier zeigte Catalin keine Wirkung.

Im therapiefreien Zeitraum nach der ersten Behandlungsperiode bildeten sich dann durchweg dichte Trübungen aus. Durch Absetzen des Catalin würden im Sinne der Chinon-Theorie SH-Gruppen freigeworden sein für eine Chinoneinwirkung, welche zur Eiweißausfällung und damit zu einer stärkeren Katarakt führt. - Daher die Forderung nach einer Dauertherapie.

b) Wie verhielten sich diese stärkeren Trübungen gegen unseren zweiten Therapieversuch?

4 der anfangs 15 Tiere standen während der 2. Behandlungszeit nicht mehr zur Verfügung. Sie verendeten vorzeitig, z.T. infolge der Belastung durch die Naphthalingabe. Toxischer Einfluß durch Catalin selbst konnte - dem äußeren Aspekt nach - bei keinem der Versuchstiere beobachtet werden. Somit wurden noch 11 Tiere mit meist stärkerer Katarakt in der 2. Therapieperiode behandelt. Eine Rückbildung der Trübung konnte in diesem Stadium trotz intensiver Behandlungsversuche an keiner Linse beobachtet werden. Dies war auf Grund des Wirkungsmechanismus von Catalin auch nicht zu erwarten gewesen. Denn bereits veränderte Eiweißmoleküle, d.h. durch Chinonwirkung trüb gewordene Linsenfasern, können durch Catalin nicht regeneriert und wieder durchsichtig gemacht werden. 10 der 22 Linsentrübungen blieben aber stationär. Die restlichen 12 Linsen zeigten progressiven Verlauf. Durch die Catalingabe gelang also in 45,5% der Fälle ein

Aufhalten des Fortschreitens der Trübungen. Dieses Ergebnis ist bemerkenswert. Denn die Linsen mit progressiver Katarakt, d.h. ohne sichtbare Wirkung von Catalin, waren zum größten Teil zu Versuchsbeginn mit Röntgenstrahlen zusätzlich belastet worden. Bei dieser einseitigen Bestrahlung kann man damit rechnen, daß die nicht im Strahlenkegel gelegene Linse ebenfalls eine Strahlenbelastung erfahren hat (z.B. Sekundärstrahlung). c.s. von Tier 41 und o.s. von Tier 63 sind hierfür sehr charakteristisch. Die Form dieser Linsentrübung entspricht der Röntgenkatarakt, welche nach mehrmonatiger Latenzzeit nun am hinteren Linsenpol aufgetreten ist. Eine sich entwickelnde Röntgenkatarakt kann durch Catalin nicht aufgehalten werden, da die Linsentrübungen nach Einwirkung ionisierender Strahlen nicht die Folge von Chinonen sein dürften.

4. Zusammenfassung

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß der nach Naphthalingabe an Kaninchen durch Chinoneinwirkung hervorgerufene Linsenschaden durch die Verabfolgung des Phenoxazonderivates Catalin in einer großen Anzahl der untersuchten Fälle aufgehalten werden konnte. Dies geschah nach OGINOs Chinon-Theorie durch den Schutz der SH-Gruppen des Linseneiweiß vor dem Angriff chinoider Substanzen. Solange die zu behandelnde Katarakt auf einer Chinon-Genese beruht, wie z.B. die Naphthalin-Katarakt, scheint Catalin die Progression einer solchen Linsentrübung aufhalten zu können. Bei unseren experimentell erzeugten Linsentrübungen handelt es sich aber nicht um reine Naphthalin-Katarakte, da zusätzlich Röntgenstrahlen als kataraktogene Noxe auf die Linse einwirkten. Eine Röntgenkatarakt wird aber nicht durch Chinone verursacht, sie kann demnach auch nicht durch Catalin beeinflusst werden. Damit wäre das Fortschreiten der Trübungen, welches besonders während der zweiten Catalinperiode in 54,5% der Fälle zu beobachten war, mit dem Auftreten einer Röntgenkatarakt zumindest teilweise erklärbar.

Es erscheint daher angebracht, die mögliche kataraktaufhaltende Wirksamkeit des Präparates Catalin an Trübungsformen weiterhin zu

untersuchen, bei denen der Mechanismus der Chinon-Theorie beteiligt sein könnte.

5. Literaturverzeichnis

1. OGINO, S. and YASUKURA, K. Biochemical studies on Cataract. (VI)
Amer. J. Ophthalm. 43, 936 (1957)
2. UYAMA, Y., OGINO, S. and ICHIHARA, T. Biochemical studies on Cataract. (I)
Med. J. Osaka Univ. 6, 229 (1955)
Ref. Zbl. 66, 336, (1955-56)
3. OGINO, S. Biochemical studies on Cataract. (IX)
Amer. J. Ophthalm. 44, 94 (1957)
4. OGINO, S. Biochemical studies on Cataract. (V)
Amer. J. Ophthalm. 43, 754 (1957)
Ref. Zbl. 72, 58 (1957)
5. OGINO, S. Chemical characteristics of Catalin and its clinical use for cataract.
Rinsho Ganka, Journal of clinical ophthalmology (japanisch)
12, 593 (1956)
6. JESS, A. Die moderne Eiweißchemie im Dienste der Starforschung.
Alb. v. Graefes Arch. Ophth. 105, 428-455 (1921)
- GOLDSCHMIDT, M. Beitrag zur Physiologie und Pathologie der Kristallinse.
Alb. v. Graefes Arch. Ophth. 93, 447 (1917)
- van HEYNINGEN, R.,
PIRIE, A. and
BOAG, J.W. Changes in lens during the formation of X-ray cataract in rabbits.
Biochem. J. 54, 682-688 (1953)
56, 372-379 (1954)
Ref. Almanach f. die Augenhkde. S. 101-120, (1964)
J.F. Lehmanns Verlag, München 1964

- MÜLLER, H.K? und
HOCKWIN, O. und
DARDENNE, U.
- Über den Stoffwechsel der Linse.
7. LEUTHARDT, F. Lehrbuch der physiologischen Chemie.
14, 401 (1961)
Verlag Walter de Gruyter & Co.,
Berlin 1961
8. Prospekt Introduction Catalin, chemical proper-
ties, clinical reports, - von den
Firmen:
Senju Pharmaceutical Co., Ltd. und
Takeda Chemical Industries, Ltd.
9. GOLD, H. How to Evaluate a New Drug.
Conference on Therapy.
Amer. Jour. Med. 17, 722 (1954)
10. CLAUSER, G. Klinischer Beitrag zur Methodik und
Indikation der psychotherapeutischen
Kurzbehandlung.
Klin. Wschr. 29, 438 (1951)
11. COOPER, B.J. Aetiology of Cataract.
Brit. J. Ophthalm. 6, 433-446 (1922)
12. KOLINSKI, J. Zur Lehre von der Wirkung des Naphtha-
lins auf das Auge und über den sog.
Naphthalinstar.
Graefes Arch. 35, 2, 29 (1889)
13. KLEIN, W. Zur Frage der Kataraktentstehung durch
Addition kataraktogener Einflüsse.
Dissertation Bonn 1968

Ich möchte es nicht versäumen, an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Hockwin für die Überlassung des Themas, für seine Anregungen und die jederzeit freundliche Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Ferner bin ich Herrn Professor Dr. Bergeder für die Röntgenbestrahlung der Versuchstiere sehr dankbar, und ganz besonders gilt mein Dank auch Herrn Dr. Murata, der die Linsenbefunde mittels Spaltlampe zeichnerisch festhielt. Ebenfalls danke ich der Firma M. Woelm, Eschwege, für die Überlassung der Medikamente.

Lebenslauf

Am 23.1.1944 wurde ich als Sohn des Arztes Dr.med.Heinz Korthaus und seiner Ehefrau Charlotte, geb. Brondke, in Lüdenscheid (Westf.) geboren.

Seit Ostern 1950 besuchte ich die evangelische Volksschule in Haan (Rheinland) und wechselte 1954 auf das Städt. Helmholtz-Gymnasium Hilden über. Dort bestand ich 1963 das Abitur.

Im Sommer-Semester 1963 begann ich das Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn und bestand dort im April 1964 das Vorphysikum. Danach wechselte ich an die Med. Akademie in Düsseldorf, wo ich im September 1965 das Physikum bestand. Die beiden ersten klinischen Semester verbrachte ich an der Universität Innsbruck (Österreich). Im Oktober 1966 kehrte ich an die Universität Bonn zurück und bestand dort im Februar 1969 das Staatsexamen.

